



**GAMBARAN KETEBALAN INTIMA MEDIA ARTERI KAROTIS  
PADA PASIEN HIV YANG MENDAPAT TERAPI  
ANTIRETROVIRAL DI RSUP DR. KARIADI SEMARANG**

**PENELITIAN KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti  
Karya Tulis Ilmiah mahasiswa program strata-1 kedokteran umum**

**MUHAMMAD FATHAH  
G2A 008 118**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2012**

**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL PENELITIAN KTI**

**GAMBARAN KETEBALAN INTIMA MEDIA ARTERI KAROTIS  
PADA PASIEN HIV YANG MENDAPAT TERAPI ANTIRETROVIRAL  
DI RSUP Dr. KARIADI SEMARANG**

Disusun oleh:

**MUHAMMAD FATHAH  
G2A 008 118**

Telah disetujui dengan revisi:

Semarang, \_\_\_\_\_

**Pembimbing 1**

**Pembimbing 2**

dr. Charles Limantoro, Sp.PD-KKV, FINASIM  
196911152005011002

dr. Yosef Purwoko, M.Kes, Sp.PD  
196612301997021001

**Ketua Penguji**

**Penguji**

Dr. dr. Shofa Chasani, Sp.PD-KGH, FINASIM  
195102051979011001

dr. Ilham Uddin, Sp.JP, FIHA  
1968122120081002

## **PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN**

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama mahasiswa: Muhammad Fathah

NIM : G2A008118

Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Judul KTI : Gambaran Ketebalan Intima Media Arteri Karotis Pada Pasien  
HIV yang Menjalani Terapi Antiretroviral di RSUP dr. Kariadi  
Semarang

Dengan ini menyatakan bahwa,

- 1) KTI ini tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing.
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.

Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan.

Semarang, 15 Juli 2012

Yang membuat pernyataan,

Muhammad Fathah

G2A008118

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah menganugerahkan kemudahan dan kelancaran sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul “Gambaran Ketebalan Intima Media Arteri Karotis Pada Pasien HIV yang Mendapatkan Terapi Antiretroviral di RSUP Dr. Kariadi Semarang“. Penelitian ini dilakukan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat strata 1 kedokteran umum di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan kepada :

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan dan keahlian.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
3. dr. Charles Limantoro, Sp. PD–KKV, FINASIM selaku dosen pembimbing yang senantiasa memberikan bimbingan dan dengan sabar membantu pelaksanaan penelitian ini.
4. dr. Yosef Purwoko, M.Kes, Sp. PD selaku dosen pembimbing statistik yang senantiasa memberikan bimbingan mengenai metode penelitian.
5. Dr. dr.Shofa Chasani,Sp.PD–KGGH, FINASIM dan Dr. Ilham Uddin,Sp.JP,FIHA selaku penguji yang telah berkenan memberikan masukan-masukan berharga demi kesempurnaan karya tulis ilmiah ini.

6. dr. Muchlis Achsan Udji Sofro, Sp.PD, KPTI selaku ketua TIM HIV/AIDS RSUP Dr. Kariadi yang memberikan saran – saran yang berharga dan berkenan memberikan izin kepada peneliti.
7. Ayahanda tercinta dr. Joko Suyatno, Ibunda tercinta Retno Sulistyowati, mas Wawan, dan dek Akbar yang senantiasa memberikan dukungan serta doa hingga peneliti tetap bersemangat dan pantang menyerah dalam pelaksanaan dan penyelesaian penelitian ini.
8. Mas Eko, Mbak Watik, dan Bapak Darmono selaku staf klinik VCT RSUP dr. Kariadi yang telah banyak membantu dengan penuh kesabaran menghubungkan peneliti dengan sampel penelitian.
9. Segenap residen ilmu penyakit dalam, khususnya sub bagian tropik infeksi dan kardiologi yang telah membantu pelaksanaan penelitian
10. Teman-teman satu kelompok yaitu Arif, Shila, Erasta, Dimas, dan Rizky.
11. Teman-teman seperjuangan dalam pembuatan karya tulis ilmiah yaitu segenap angkatan 2008.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini banyak kekurangan, mengharapkan saran serta kritik demi kesempurnaan karya tulis ilmiah ini. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi berbagai pihak Amin.

Semarang, 15 Juli 2012

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR SINGKATAN .....	xi
DAFTAR ISTILAH .....	xiv
ABSTRAK .....	xv
ABSTRACT.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1. Tujuan Umum .....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	5
1.5. Keaslian Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1. HIV / AIDS .....	8
2.1.1. Definisi HIV dan AIDS .....	8
2.1.2. Etiologi Infeksi HIV .....	8
2.1.3. Transmisi HIV .....	10
2.1.4. Siklus Hidup HIV .....	11
2.1.5. Patogenesis dan Patofisiologi Infeksi HIV .....	13
2.2. TERAPI ANTIRETROVIRAL.....	15
2.2.1. Nucleoside & Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors .....	15

2.2.2. Non – Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors.....	14
2.2.3. Protease Inhibitors.....	17
2.2.4. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) .....	18
2.2.5. Efek Samping Terapi Antiretroviral.....	19
2.3. ATEROSKLEROSIS .....	24
2.3.1. Struktur Dinding Pembuluh Darah Arteri .....	24
2.3.2. Definisi Arteriosklerosis, Arteriolosklerosis, dan Aterosklerosis.....	25
2.3.3. Etiologi Aterosklerosis .....	26
2.3.4. Patogenesis Aterosklerosis .....	27
2.3.5. Patofisiologi Aterosklerosis .....	32
2.3.6. Manifestasi Klinis Aterosklerosis .....	33
2.3.7. Diagnosis Aterosklerosis.....	34
2.3.8. Ketebalan Intima Media (KIM) sebagai Pertanda Aterosklerosis.....	35
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS...	38
3.1. KERANGKA TEORI .....	38
3.2. KERANGKA KONSEP.....	38
3.3. HIPOTESIS.....	38
BAB IV METODE PENELITIAN .....	39
4.1. Ruang Lingkup Penelitian .....	39
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	39
4.3. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	39
4.4. Populasi dan Sampel.....	39
4.4.1. Populasi Penelitian .....	39
4.4.1.1. Populasi Target .....	39
4.4.1.2. Populasi Terjangkau.....	40
4.4.2. Sampel Penelitian .....	40
4.4.2.1. Kriteria Inklusi .....	40
4.4.2.2. Kriteria Eksklusi .....	40
4.4.2.3. Cara Pengambilan Sampel .....	41
4.5. Variabel Penelitian .....	41
4.6. Definisi Operasional .....	41

4.7	Cara Pengumpulan Data .....	43
4.7.1.	Bahan.....	43
4.7.2.	Instrumen Penelitian.....	43
4.7.3.	Jenis Data .....	43
4.7.4.	Cara Kerja .....	44
4.7.4.1.	Mengukur KIM Arteri Karotis Komunis .....	44
4.8.	Alur Penelitian .....	45
4.9.	Analisis Data.....	45
BAB 5	HASIL PENELITIAN .....	46
BAB 6	PEMBAHASAN .....	53
BAB7	SIMPULAN DAN SARAN.....	60
DAFTAR	PUSTAKA .....	61
Lampiran 1	Formulir Informed Consent .....	73
Lampiran 2	Formulir Data Sampel Penelitian .....	74
Lampiran 3	Ethical Clearance.....	75
Lampiran 4	Dokumentasi Penelitian.....	76
Lampiran 5	Tabulasi Data Subjek Penelitian.....	77
Lampiran 5	Output Perhitungan Statistik (SPSS) .....	78



## DAFTAR TABEL

Tabe 1. Keaslian Penelitian.....	5
Tabel 2. Rekomendasi Kombinasi ARV untuk Inisiasi Terapi pada Pasien HIV .....	19
Tabel 3. Karakteristik sampel penelitian.....	46
Tabel 4. Karakteristik keseragaman kelompok sampel lama terapi ARV yang dipasangkan berdasarkan jenis kelamin dan usia.....	50
Tabel 5. Karakteristik penggunaan obat ARV pada kelompok sampel lama terapi ARV yang dipasangkan berdasarkan jenis kelamin dan usia .....	50
Tabel 6. Gambaran KIM arteri karotis pada variabel usia, jenis kelamin, kombinasi ARV, dan jumlah sel CD4.....	51
Tabel 7. Analisis perbandingan rerata KIM arteri karotis berdasarkan kelompok lama terapi ARV .....	52

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 : Morfologi HIV .....	10
Gambar 2 : Siklus hidup HIV .....	12
Gambar 3 : Perjalanan infeksi HIV .....	14
Gambar 4 : Struktur dinding pembuluh darah arteri .....	25
Gambar 5 : Proses terbentuknya aterosklerosis .....	29
Gambar 6 : Morfologi plak aterosklerotik .....	30
Gambar 7 : Pengaruh shear stress terhadap endotel .....	31
Gambar 8 : Pencitraan USG karotis .....	36
Gambar 9 : Prosentase distribusi jenis kelamin .....	47
Gambar 10 : Prosentase distribusi kelompok umur .....	47
Gambar 11 : Distribusi jenis kelamin dalam kelompok umur .....	48
Gambar 12 : Prosentase jenis kombinasi Arv .....	48
Gambar 13 : Prosentase kelompok jumlah sel CD4 .....	49

## DAFTAR SINGKATAN

3TC	: 2', 3' – dideoxy – 3' – thiacytidine (Lamivudin)
ACTG 5142	: <i>Aids Clinical Trial Group 5142</i>
AHA	: <i>American Heart Association</i>
AIDS	: <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ARV	: <i>Antiretrovirus</i>
ASE	: <i>American Society of Echocardiography</i>
AZT	: <i>Azidothymidine (Zidovudin)</i>
CA	: <i>Capsid Protein</i>
CCR5	: <i>Chemokine Receptor 5</i>
CD4	: <i>Cluster of Differentiation 4</i>
CRABP -1	: <i>Cellular Retinoic Acid-Binding Proteins</i>
CT – Scan	: <i>Computerized Tomography Scan</i>
CXCR4	: <i>C-X-C Chemokine Receptor Type 4</i>
D:A:D	: <i>Data collection of Adverse Effects of Anti-HIV Drugs</i>
d4T	: <i>Didehydro-deoxythymidine (Stavudin)</i>
Depkes RI	: Departemen Kesehatan Riwayat Indonesia
Ditjen PP & PL	: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EFV	: <i>Efavirenz</i>
EKG	: Elektrokardiografi
FTC	: <i>Emtricitabine</i>

GP120	: <i>Glycoprotein 120</i>
GP41	: <i>Glycoprotein 41</i>
HAART	: <i>Highly Active Antiretroiral Therapy</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HTLV III	: <i>Human T-lymphotropic virus Type III</i>
IMT	: <i>Intima Media Thickness</i>
KIM	: <i>Ketebalan Intima Media</i>
LAV	: <i>lymphadenopathy – Associated Virus</i>
LDL – C	: <i>Low Density Lipoprotein – Cholesterol</i>
LDLR – RP	: <i>low density lipoprotein receptor – related protein</i>
MtDNA	: <i>Mitochondrial Deoxyribonucleic Acid</i>
NC	: <i>Nucleocapsid Protein</i>
NNRTI	: <i>Nonnucleoside Reverse Transcriptase</i>
NRTI	: <i>Nucleoside Reverse Transcriptase</i>
NVP	: <i>Nevirapin</i>
ODHA	: <i>Orang Dengan HIV / AIDS</i>
PAP	: <i>Penyakit Arteri Perifer</i>
PI	: <i>Protease Inhibitor</i>
PJK	: <i>Penyakit Jantung Koroner</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
SKA	: <i>Sindroma Koroner Akut</i>
SU	: <i>Surface Protein</i>
TC	: <i>Total Cholesterol</i>
TDF	: <i>Tenofovir disoproxil fumarate (Tenofovir)</i>

TG	: Triglicerida
TIA	: <i>Transient Ischemic Attack</i>
TM	: <i>Transmembrane Protein</i>
TNF – $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor - <math>\alpha</math></i>
UNAIDS	: <i>United Nation on HIV / AIDS</i>
USG	: Ultrasonografi
VCAM – 1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1</i>

## DAFTAR ISTILAH

Antiretroviral	: Agen (obat) yang destruktif terhadap retrovirus
Aterosklerosis	: Suatu bentuk penebalan dan hilangnya elastisitas pembuluh darah yang paling sering ditemui dimana terdapat deposit plak kekuningan yang mengandung kolesterol dan materi lipoidal di dalam lapisan intima dan media pembuluh darah besar dan sedang
Diabetes mellitus	: Sindroma metabolik yang disebabkan oleh berkurangnya atau berhentinya produksi hormon insulin
Dislipidemia	: Gangguan metabolisme lemak secara sistemik / lokal
Growth Factors	: Substansi protein yang dapat menstimulasi pertumbuhan sel, proliferasi, dan diferensiasi seluler
Infeksi Oportunistik	: Infeksi yang disebabkan karena mikroorganisme yang tidak biasa menyebabkan penyakit yang dikarenakan kondisi tertentu (misal kekebalan yang menurun)
Kemokin	: Sekelompok sitokin yang memicu kemotaksis leukosit
Ketebalan Intima Media	: Pengukuran ketebalan lapisan tunika intima dan tunika media pada dinding dalam pembuluh darah
Retrovirus	: Virus yang dapat membentuk DNA dari penyalinan balik RNA
CD4	: Glikoprotein yang ditemukan pada permukaan sel imun seperti sel Th, monosit, makrofag, dan sel dendritik
Sitokin	: Protein non-antibodi yang dilepaskan terutama oleh sel limfosit T saat kontak dengan antigen spesifik sebagai respon imun.
Ultrasonografi	: Visualisasi struktur dalam tubuh melalui perekaman pantulan nadi gelombang ultrasonik yang diarahkan ke jaringan

## ABSTRAK

**Latar Belakang** Kombinasi obat ARV yang telah mengurangi morbiditas dan mortalitas pasien HIV / AIDS sering dikaitkan dengan dislipidemia. Kejadian penyakit kardiovaskuler semakin meningkat pada pasien HIV/AIDS yang telah menerima ARV jangka panjang. Kebanyakan penyakit kardiovaskuler bermula dari proses aterosklerosis. Pemeriksaan ketebalan intima media arteri karotis dapat mendeteksi proses aterosklerosis subklinis.

**Tujuan** Mengetahui gambaran ketebalan intima media (KIM) arteri karotis penderita HIV yang mendapat terapi ARV di RSUP dr. Kariadi.

**Metode** Penelitian ini merupakan penelitian belah lintang. Sampel berjumlah 26 orang ODHA yang terdiri atas 13 pasangan yang telah dilakukan pencocokkan berdasarkan usia dan jenis kelamin. Kelompok I telah menerima ARV  $\leq 3$  tahun sedangkan kelompok II telah menerima ARV  $> 3$  tahun. Karakteristik rerata nilai KIM dianalisis berdasarkan variabel usia, jenis kelamin, jenis kombinasi ARV, jumlah sel CD4, dan lama terapi. Uji statistik menggunakan uji One – Way Anova, Independent T – test, Kruskal – Wallis, dan Paired T – Test.

**Hasil** Terdapat perbedaan rerata KIM berdasarkan kelompok usia ( $p = 0,008$ ), dimana perbedaan rerata KIM yang bermakna adalah pada usia 25 – 29 tahun ( $0,504 \pm 0,108$  mm) dibandingkan usia 40 – 49 tahun ( $0,666 \pm 0,074$  mm), dan usia 30 – 39 tahun ( $0,549 \pm 0,081$  mm) dibandingkan usia 40 – 49 tahun ( $p = 0,003$  dan  $p = 0,015$ ). Terdapat perbedaan yang bermakna rerata KIM ( $p = 0,029$ ) antara laki – laki ( $0,603 \pm 0,099$  mm) dan perempuan ( $0,515 \pm 0,094$  mm). Tidak terdapat perbedaan rerata KIM yang bermakna berdasarkan jenis kombinasi ARV ( $p = 0,426$ ) dan lama terapi ARV ( $p = 0,953$ ).

**Kesimpulan** Usia dan jenis kelamin berhubungan dengan nilai rerata KIM. Jumlah sel CD4, kombinasi obat ARV (lini 1), dan lama terapi ARV tidak berhubungan dengan nilai rerata KIM.

**Kata kunci:** Antiretroviral, dislipidemia, aterosklerosis, Ketebalan intima media.

## ABSTRACT

**Background** ARV drug combination, which has decreased both HIV patient morbidity and mortality, is frequently associated with dyslipidemia. The incidence of cardiovascular disease is increasing among HIV/AIDS patients after receiving a long term ARV drug combination. Atherosclerosis is the process preceding most of cardiovascular disease. Subclinical atherosclerosis process could be assessed through carotid intima media thickness (cIMT) measurement.

**Aim** The aim is to know the characteristic of carotid intima media thickness (cIMT) of HIV patients receiving antiretroviral in dr. Kariadi Central Hospital.

**Method** This is a cross sectional study. There were 26 HIV patient samples consisting of 13 paired samples after matching procedure based on age and sex. Group I had been receiving ARV  $\leq 3$  years and group II had been receiving ARV  $> 3$  years. The characteristic of cIMT was analyzed based on age, sex, ARV combination, CD4 count, and the length of ARV exposure. Statistical analysis was done by One – Way Anova, Independent T – test, Kruskal – Wallis, and Paired T – Test.

**Result** There was a significant difference of cIMT mean among age groups ( $p = 0,008$ ). After performing post-hoc analysis there were significant mean difference in age group of 25 – 29 years ( $0,504 \pm 0,108$  mm) compared to 40 – 49 years ( $0,666 \pm 0,074$  mm), and 30 – 39 years ( $0,549 \pm 0,081$  mm) compared to 40 – 49 years ( $p = 0,003$  and  $p = 0,015$ ). There was a significant cIMT mean difference ( $p = 0,029$ ) between man ( $0,603 \pm 0,099$  mm) and woman ( $0,515 \pm 0,094$  mm). There were not any significant cIMT mean difference in both ARV combination ( $p = 0,426$ ) and length of ARV exposure ( $p = 0,953$ ).

**Conclusion** Age and sex were significantly associated with cIMT mean. CD4 count, ARV combination (line 1 ARV) and length of ARV exposure have no significant association with cIMT mean.

**Keywords:** Antiretroviral, dyslipidemia, atherosclerosis, intima media thickness.



## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar Belakang Masalah**

AIDS merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). HIV menyerang sistem kekebalan sehingga tubuh menjadi lemah dalam melawan agen infeksius lain. HIV menyerang dan menurunkan jumlah sel limfosit – T CD4, sehingga respon imun terhadap agen infeksius ataupun sel kanker tidak adekuat. Akibatnya tubuh sangat rentan terkena infeksi oportunistik sehingga penyakit yang sebenarnya ringan pun dapat menimbulkan kematian.<sup>1,2</sup>

Jumlah penderita AIDS dunia tiap tahunnya bertambah. UNAIDS menyebutkan, sampai dengan tahun 2009 ada sekitar 33.3 juta penduduk dunia terinfeksi HIV dengan pertambahan kasus baru tiap tahunnya sekitar 2.6 juta.<sup>3</sup> Di Indonesia, Survei Ditjen Pengendalian Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan (PP & PL)Depkes RI secara kumulatif dari 1 April 1987 hingga 30 Juni 2011 tercatat 26438 kasus HIV/AIDS. Di Jawa Tengah hingga 30 Juni 2011 terdapat sekitar 3059 HIV positif dan 948 penderita AIDS.<sup>4</sup>

Meskipun terdapat peningkatan jumlah penderita, angka peningkatan ini terus menurun dalam 10 tahun terakhir sejalan dengan meningkatnya penggunaan obat antiretroviral (ARV). Hingga akhir 2009 sekitar 5.2 juta (36%) penderita

HIV/AIDS dunia sedang menjalani terapi.<sup>3</sup> Sementara di Indonesia sampai dengan Juni 2011 terdapat 21.775 ODHA yang sedang menjalani terapi ARV.<sup>4</sup>

Terdapat 3 kelas obat antiretro-viral utama yang digunakan pada pengobatan pasien HIV/AIDS, diantaranya golongan *nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NRTIs), *non – nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NNRTIs), *protease inhibitors* (PIs). NRTIs dan NNRTIs bekerja dengan menghambat enzim HIV *reverse transcriptase* dan merusak DNA HIV yang sedang berkembang. PIs menghambat kerja enzim *protease* yang sehingga dihasilkan partikel viral yang tidak matang dan non – infeksius.<sup>5</sup>

Terapi kombinasi diperlukan untuk menghindari resistensi, meningkatkan efektifitas pengobatan, dan menekan replikasi virus pada pasien HIV/AIDS. Oleh karena itu terapi kombinasi *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART), yang merupakan kombinasi 3 – 4 agen antiretroviral, telah menjadi standard perawatan. Kombinasi dapat berisi NRTI, NNRTI, dan PI.<sup>5,6</sup>

Penggunaan ARV jangka panjang memiliki efek samping yang dapat mengurangi kualitas hidup hingga kematian ODHA. Efek samping terhadap kardiovaskuler merupakan hal yang paling sering terjadi pada penderita yang menjalani terapi ARV.<sup>7,8</sup> Penggunaan HAART sering dikaitkan dengan terjadinya *syndroma lipodistrofi*. Kelainan metabolisme ini terdiri atas *lipoatrofi subkutan*, *lipohipertrofi abdominal*, *hiperlipidemia*, *resistensi insulin*, *hiperinsulinemia*, dan *hiperglikemia*. Kumpulan gejala tersebut merupakan risiko tinggi terjadinya *aterosklerosis* yang merupakan lesi awal berbagai penyakit kardiovaskuler.<sup>7</sup>

Suatu studi pada penggunaan obat ARV golongan *protease inhibitor*, dislipidemia yang berkaitan dengan penyakit kardiovaskuler terjadi pada sekitar 70% pasien yang mendapat terapi.<sup>7</sup> Ceccato<sup>9</sup> menunjukkan adanya korelasi yang bermakna antara dislipidemia dan regimen kombinasi NRTI – NNRTI ( $p=0.026$ ) dan regimen yang mengandung Stavudin ( $p = 0.002$ ) dengan rerata penggunaan 28.6 bulan. Srinivasan<sup>10</sup> juga melaporkan prevalensi lipodistrofi sebesar 28% pada pasien HIV setelah 10 bulan penggunaan regimen lamivudin, stavudin, dan nevirapin/efavirenz. Studi kohort oleh Xuexiang<sup>11</sup> menunjukkan adanya peningkatan kolesterol yang bermakna pada penggunaan regimen Stavudin – Lamivudin – Efavirenz selama rata – rata 24 bulan. Pada penelitian tersebut juga ditemukan tunika intima media arteri karotis yang lebih tebal dibandingkan kontrol  $0.86 \pm 0.14$  mm vs  $0.7 \pm 0.2$  mm.<sup>11</sup>

Manifestasi klinik awal pada penyakit kardiovaskular sering muncul pada aterosklerosis yang sudah dalam tahap lanjut. Pada aterosklerosis dini yang asimtomatik sudah terdapat banyak perubahan yang signifikan pada dinding pembuluh darah, termasuk disfungsi endotel dan meningkatnya ketebalan tunika intima – media.<sup>12</sup>

Dengan ultrasonografi *B-mode* resolusi tinggi dapat dievaluasi perubahan morfologi yang terjadi dan dapat diukur secara akurat Ketebalan Intima-Media (KIM) yang terjadi pada dinding arteri karotis. Banyak penelitian mengatakan bahwa KIM arteri karotis dapat dijadikan pertanda aterosklerosis pada pembuluh darah lain.<sup>13,14,15</sup> Ini merupakan petunjuk penting dalam mempertimbangkan

manfaat klinik pengukuran kelainan pada arteri yang jauh dari daerah vaskuler yang bersangkutan.<sup>16</sup>

Kajian mengenai komplikasi terapi ARV pada penderita HIV/AIDS di Indonesia masih sangat jarang terutama dampak kardiovaskular. Melalui karya tulis ini penulis ingin mengetahui gambaran ketebalan intima media (KIM) arteri karotis pasien HIV/AIDS yang mendapat terapi ARV di RSUP dr. Kariadi.

## **1.2.Rumusan Masalah**

Bagaimanakah gambaran Ketebalan Intima Media (KIM) arteri karotis pasien HIV yang sedang menjalani terapi ARV di RSUP dr. Kariadi?

## **1.3.Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Umum**

Mengetahui gambaran ketebalan intima media (KIM) arteri karotis penderita HIV yang mendapat terapi ARV di RSUP dr. Kariadi.

### **1.3.2. Khusus**

- Mengetahui nilai KIM arteri karotis sesuai jenis kelamin dan berbagai tingkatan usia.
- Mengetahui nilai KIM arteri karotis sesuai jumlah CD4.
- Mengetahui nilai KIM arteri karotis sesuai jenis terapi antiretroviral
- Mengetahui apakah terdapat perbedaan rerata nilai KIM arteri karotis sesuai lama terapi antiretroviral.

#### 1.4. Manfaat Penelitian

- Memberikan gambaran KIM arteri karotis pada pasien HIV yang mendapat terapi ARV di RSUP dr. Kariadi.
- Memberikan informasi apakah terdapat perbedaan nilai KIM berdasarkan lama penggunaan ARV di RSUP dr. Kariadi sebagai bahan evaluasi terapi.
- Memberikan informasi untuk penelitian selanjutnya.

#### 1.5. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Peneliti, Tahun	Judul	Metodologi Penelitian	Hasil
Xuexiang Zhang, dkk, 2011	Dyslipidaemia and Intima-Media Thickness of Carotid Arteries in Thirty-Five HIV/AIDS Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy	Setting: Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai, China Desain: Observasional retrospektif Subyek: Pasien HIV rawat jalan yang telah menerima HAART	Rerata KIM adalah $0.86 \pm 0.14$ mm dimana nilai ini lebih tebal dibandingkan dengan kontrol $0.7 \pm 0.2$ mm ( $P < 0.05$ ). Profil lipid sebelum dan selama terapi adalah : Trigliserida $1.44 \pm 0.35$ mmol/L dan $2.07 \pm 0.54$ mmol/L Kolesterol $4.96 \pm 0.46$ mmol/L dan $6.15 \pm 0.83$ mmol/L

Tabel 1. Keaslian Penelitian (Lanjutan)

Peneliti, Tahun	Judul	Metodologi Penelitian	Hasil
			HDL
			1.06 ± 0.01 mmol/L dan
			1.04 ± 0.01 mmol/L
			LDL
			2.29 ± 0.33 mmol/L dan
			3.11 ± 0.29 mmol/L
Stine Johnsen,dkk 2006	Carotid Intimal Medial Thickness in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women: Effects of Protease Inhibitor Use, Cardiac Risk Factors, and the Metabolic Syndrome	Setting: Academic Medical Center, Massachusetts General Hospital Desain: Cross – Sectional Subyek: Pasien HIV wanita yang telah menerima HAART, yang tidaklagi atau belum pernah menerima HAART, dan wanita normal tanpa HIV	Tidak terdapat perbedaan median KIM arteri karotis (P = 0.07) antara wanita HIV tanpa HAART [0.62 (0.57– 0.68) mm] dan Kontrol [0.61 (0.55–0.68) mm] Terdapat perbedaan median KIM arteri karotis yang bermakna ( p< 0.05) antara wanita HIV Protease Inhibitor [0.65 (0.59–0.71) mm] dengan ARV non Protease Inhibitor [0.61 (0.57–0.66) mm] dan Kontrol [0.61 (0.55–0.68) mm]

Tabel 1. Keaslian Penelitian (Lanjutan)

Peneliti, Tahun	Judul	Metodologi Penelitian	Hasil
Bongiovanni, dkk 2008	Predictive Factors Of Vascular Intima Media Thickness in Hiv-Positive Subjects	Setting: San Paolo Hospital, University of Milan, Italy Desain: Cross – Sectional Subyek: pasien HIV yang belum dan telah menerima HAART serta subjek normal	Faktor risiko tradisional penyakit kardiovaskuler lebih berperan dalam menyebabkan lesi atersklerotik pada pasien HIV daripada faktor penggunaan HAART. Pengunaan HAART tidak berasosiasi dengan ketebalan intima media arteri karotis (OD = 0.64)

Perbedaan penelitian ini adalah perbedaan waktu dan tempat penelitian.

Penelitian ini dilakukan di RSUP dr. Kariadi Semarang pada bulan Februari 2012 sampai dengan bulan Juni 2012. Tujuan penelitian ini juga berbeda dimana dalam penelitian ini lebih terfokus pada lesi aterosklerosis melalui observasi ketebalan tunika intima media arteri karotis. Variabel jenis obat yang digunakan juga berbeda dimana pada penelitian sebelumnya terfokus pada protease inhibitor yang merupakan obat lini 2 dalam terapi pasien HIV. Sedangkan pada penelitian ini menggunakan variabel kombinasi obat lini 1.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. HIV / AIDS**

##### **2.1.1. Definisi HIV dan AIDS**

*Human Immunodeficiency Virus* (HIV) atau Virus Imunodefisiensi Manusia merupakan *retrovirus* yang menginfeksi sel – sel kekebalan (imunitas) dan merusak atau mengganggu fungsinya. Selama infeksi berlangsung, sistem imun akan semakin melemah, dan penderita yang terinfeksi akan semakin mudah terserang penyakit. Stadium paling lanjut dari infeksi HIV adalah AIDS.<sup>17</sup>

Sindroma Defisiensi Imun Didapat atau *Acquired Immuno Deficiency Syndrome* (AIDS) merupakan sekumpulan gejala klinis yang disebabkan oleh melemahnya sistem kekebalan tubuh manusia karena infeksi HIV.<sup>18</sup> Penderita AIDS memiliki kekebalan yang sangat rendah. Sehingga penderita mudah terserang infeksi maupun keganasan yang sebenarnya tidak berbahaya dan dapat diatasi oleh sistem imun yang sehat (infeksi oportunistik).<sup>1</sup>

##### **2.1.2. Etiologi Infeksi HIV**

Virus HIV termasuk dalam famili *retroviridae* dan genus *lentivirus*. Virus ini memiliki dua jenis serotipe, yaitu HIV – 1 dan HIV – 2. HIV – 1 lebih infeksi

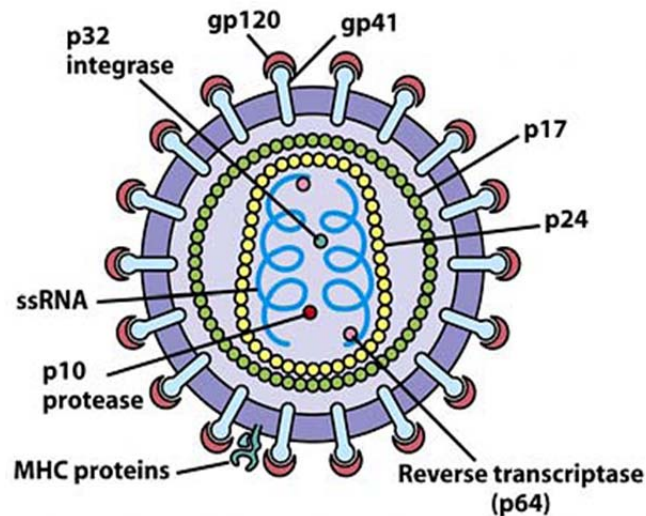


dan memiliki virulensi yang lebih tinggi dan merupakan penyebab infeksi HIV global. HIV – 2 memiliki infektifitas lebih rendah dan ditemukan terutama di Afrika Barat.<sup>19</sup> HIV-1 saat pertama kali ditemukan diberi nama LAV (*lymphadenopathy – Associated Virus*) atau HTLV III (*Human T-Lymphocyte Virus Type III*). Sekarang HIV-1 cukup disebut HIV saja.<sup>20</sup>

HIV merupakan virus berbentuk sferis dengan diameter 1000 angstrom yang memiliki struktur inti RNA (RNA virus). HIV memiliki enzim *reverse transcriptase* yang mampu merubah untaian tunggal RNA viral menjadi untaian ganda DNA viral. Kemampuan melakukan transkripsi balik ini membuat HIV disebut juga dengan *retrovirus*.<sup>21</sup>

Morfologi HIV berupa partikel inti (*core*) yang terselubung (*enveloped*) dimana selubung viral (*envelope*) ini dibentuk dari membran sel host (gambar 1). *Envelope* virus tersusun atas suatu protein transmembran, TM (protein fusi, juga disebut protein gp 41) dan protein permukaan, SU (protein pelekat atau disebut juga gp 120). TM dihubungkan ke protein permukaan sedangkan SU akan berikatan dengan reseptor sel (biasanya sel T helper) pada saat infeksi.<sup>19</sup>

Inti (*core*) virionnya berbentuk kerucut *icosahedral* yang didalamnya mengandung protein *capsid* utama (CA atau p24). Diantara *capsid* dan *envelope* terdapat protein matriks terluar, MA (p17). Protein ini berfungsi untuk mengarahkan masuknya untaian ganda provirus DNA ke dalam nukleus yang nantinya dibutuhkan dalam proses perakitan (*assembly*) virus (gambar 1).<sup>21</sup>



**Gambar 1 : Morfologi Virus HIV<sup>75</sup>**

Tidak seperti virus lainnya retrovirus (HIV) bersifat diploid. Didalam *capsid* terdapat dua kopi RNA untai-tunggal yang identik. RNA tersusun atas kompleks protein NC (p17) di dalam suatu struktur nukleokapsid. Di dalam capsid terdapat enzim *reverse transcriptase* yang berfungsi untuk sintesis DNA viral melalui proses transkripsi balik, *integrase* yang diperlukan untuk integrasi dengan kromosom sel host, dan *protease* yang penting untuk proses assembly virus.<sup>21</sup>

### 2.1.3. Transmisi HIV

Transmisi HIV terjadi melalui salah satu dari 4 cara berikut,

#### 1. Kontak seksual

Melalui semen dan sekresi vagina dapat pada heteroseksual maupun homoseksual.<sup>22</sup>

#### 2. Transfusi

HIV dapat ditularkan melalui transfusi darah lengkap, plasma, faktor pembekuan, ataupun fraksi seluler darah.<sup>22</sup>

### 3. Jarum suntik yang terkontaminasi

Transmisi terjadi karena inokulasi jarum yang terkontaminasi HIV baik secara tidak sengaja atau melalui jarum suntik yang digunakan bersama oleh pengguna narkoba.<sup>22</sup>

### 4. Transmisi perinatal

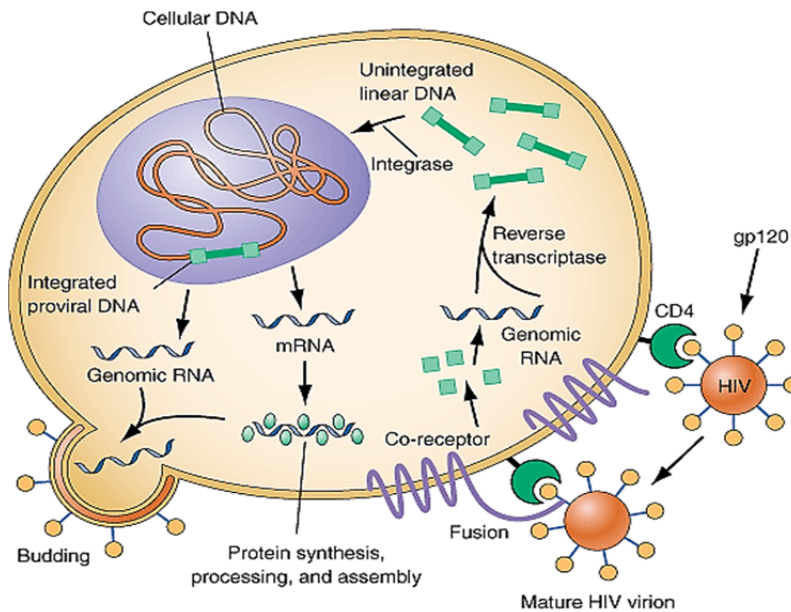
Wanita yang terinfeksi HIV memiliki peluang 40% untuk menularkan virus ke bayinya. Baik itu melalui transplasental saat masih dalam kandungan, Jalan lahir saat melahirkan, maupun melalui ASI saat menyusui.<sup>22</sup>

Belum ada bukti nyata bahwa HIV ditularkan melalui saliva, urin, kontak nonseksual yang tidak melibatkan pertukaran darah, dan gigitan serangga.<sup>21</sup>

## 2.1.4. Siklus Hidup HIV

Replikasi HIV dimulai dengan terikatnya protein GP120 virus dengan molekul CD4 (gambar 2). Molekul CD4 banyak ditemukan pada permukaan sel limfosit-T, sel monosit/makrofag dan sel dendritik/langerhans. Gp120 mengalami perubahan konformasional yang memudahkan ikatan dengan co –reseptor.<sup>19</sup>

Co-reseptor utama untuk HIV-1 adalah CCR5, yang terdapat pada Sel makrofag, dan CXCR4, yang terdapat pada sel limfosit-T. Interaksi antara Gp120 dengan co-reseptor mengaktifkan protein Gp41 HIV, yang menyebabkan terjadinya fusi antara virus dan sel target.<sup>19</sup>



**Gambar 2 : Siklus hidup HIV**<sup>19</sup>

Kompleks preintegrasi yang tersusun atas enzim dan virus RNA dilepaskan ke sitoplasma sel target. Kemudian Enzim *reverse transcriptase* viral mengkatalisis proses transkripsi balik dari RNA virus menjadi DNA virus. DNA viral memasuki nukleus melalui *nuclear pore*. Kemudian terjadilah integrasi DNA sel Host dengan DNA virus yang dikatalisis oleh enzim *integrase* viral. DNA provirus ikut ditranskripsi oleh sel host sehingga menghasilkan mRNA HIV. Kemudian HIV mRNA ditranslasi di sitoplasma menjadi protein viral.<sup>19</sup>

Partikel viral dibentuk melalui perangkain protein HIV, enzim – enzim viral dan RNA genom di membran plasma sel host. Kemudian terjadi proses *budding* progeni virion melalui daerah khusus pada lapisan ganda lipid (lipid bilayer) membran sel host. Melalui proses budding ini HIV mendapatkan selubung virusnya (*envelope*). Proses perangkaian ini dikatalisasi oleh enzim *protease* dan menghasilkan HIV matang.<sup>19</sup>

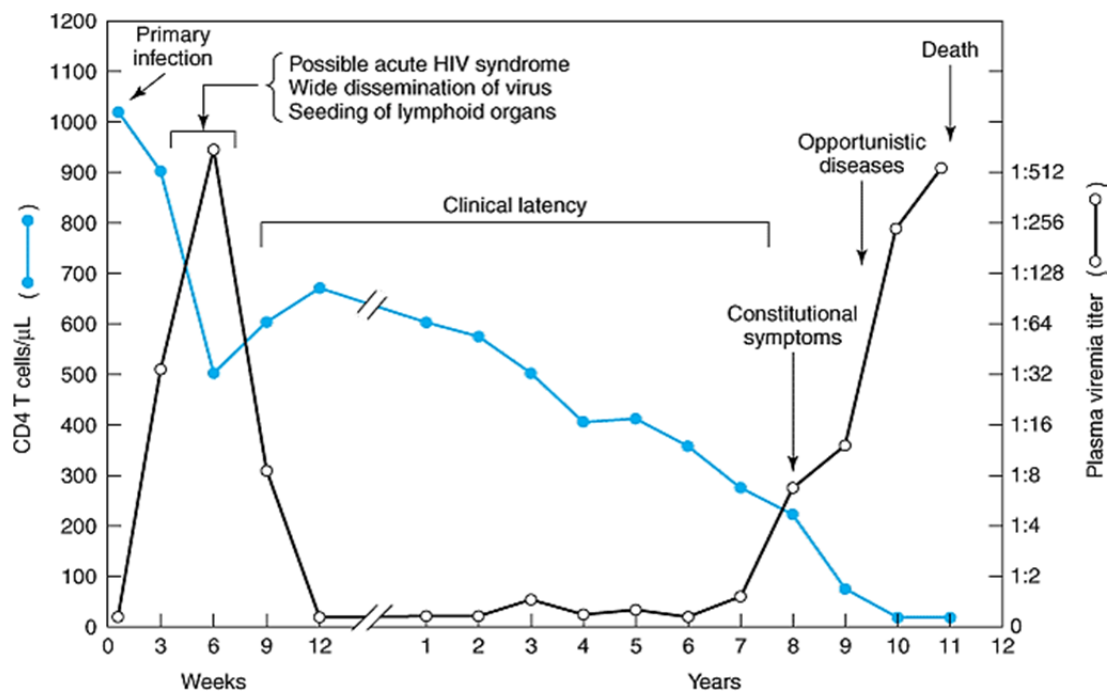
### 2.1.5. Patogenesis dan Patofisiologi Infeksi HIV

Stadium infeksi HIV meliputi infeksi primer, penyebaran virus ke organ limfoid, periode laten, ekspresi HIV yang meningkat, timbulnya penyakit klinis, dan kematian. Diperlukan waktu sekitar 10 tahun dari stadium infeksi primer hingga munculnya penyakit klinis. Dan pada kasus yang tidak diobati, kematian terjadi dalam 2 tahun setelah muncul gejala klinis.<sup>2</sup>

Viremia awal terjadi 4 – 11 hari setelah infeksi primer. Viremia, dimana virus tersebar keseluruh tubuh, dapat terdeteksi selama 8 – 12 minggu.<sup>2</sup> Pada periode ini sebagian penderita memperlihatkan gejala tidak khas pada 3 – 6 minggu setelah terinfeksi. Gejala yang terjadi berupa demam, nyeri telan, pembengkakan kelenjar getah bening, ruam, diare, dan batuk.<sup>18</sup>

Limfosit CD4 merupakan target utama infeksi HIV oleh karena itu pada periode ini terdapat penurunan jumlah sel CD4 yang signifikan. Respon imun terjadi 1 minggu hingga 3 bulan setelah infeksi. Pada masa ini viremia akan turun dan kadar CD4 akan kembali naik. Namun respon imun tidak mampu membasmi virus dengan sempurna, sel yang terinfeksi HIV masih menetap di kelenjar getah bening dan infeksi HIV sampai pada tahap laten klinis (gambar 3).<sup>2</sup>

Periode laten klinis disebut juga infeksi HIV asimtomatik dimana penderita tidak menunjukkan gejala penyakit dan tampak sehat. Masa tanpa gejala ini umumnya berlangsung 8-10 tahun. Namun terdapat sebagian kecil yang memiliki perjalanan penyakit yang singkat (sekitar 2 tahun) dan lambat.<sup>18</sup>



**Gambar 3 : Perjalanan infeksi HIV<sup>2</sup>**

Pada masa laten klinis, HIV bermutasi sehingga bisa lolos dari eliminasi dan kontrol respon imun (HIV resisten). Sehingga pada masa ini masih terdapat replikasi viral yang cukup tinggi yaitu sekitar 10 partikel setiap hari. Viremia secara berangsur-angsur akan meningkat dan kadar CD4 akan menurun.<sup>2,18</sup>

Pasien dengan kadar CD4 yang dibawah batas tertentu memiliki risiko yang tinggi terkena penyakit oportunistik terutama infeksi dan neoplasma. Akhirnya pasien mencapai stadium AIDS, yang merupakan stadium akhir dari infeksi HIV. Pada stadium ini pasien dapat menampakkan gejala – gejala seperti berat badan menurun, demam lama, rasa lemah, pembesaran kelenjar getah bening, diare berkepanjangan (hingga 1 bulan), herpes, tuberkulosis, infeksi jamur, hingga pasien meninggal.<sup>18,19</sup>

## 2.2. TERAPI ANTIRETROVIRAL

Terdapat 3 kelas agen antiretroviral yang sering digunakan, yaitu : *nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor* (NRTIs), *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NNRTIs), dan *protease inhibitor* (PIs).<sup>19</sup>

### 2.2.1. Nucleoside & Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors

NRTIs merupakan analog nukleosida atau nukleotida yang bekerja dengan menghambat secara kompetitif enzim *HIV- reverse transcriptase* dan dapat pula mempengaruhi rantai DNA viral yang sedang dibentuk sehingga bisa dihentikan. Masing – masing mekanisme tersebut memerlukan aktivasi intrasitoplasmik dengan fosforilasi oleh enzim selular menjadi bentuk trifosfat. Kebanyakan NRTIs memiliki aktifitas melawan HIV-2 seperti halnya HIV-1.<sup>5</sup>

NRTIs memiliki afinitas yang kecil terhadap DNA polimerase- $\alpha$  dan - $\beta$  manusia sehingga agen ini tidak mengganggu sintesis DNA sel host. Namun obat ini juga menghambat DNA polimerase- $\gamma$  yang terdapat pada mitokondria. Akibatnya sintesis DNA mitokondria akan terganggu.<sup>23</sup>

Toksitas mitokondria yang terjadi menyebabkan anemia, granulositopenia, miopati, neuropati perifer, dan pankreatitis. Pada kasus yang jarang ditemukan asidosis laktat dengan steatosis hepatik, yang dapat menjadi fatal, dan juga kelainan metabolisme lipid. Terapi NRTI harus ditunda jika ditemukan kenaikan kadar aminotransferase, hepatomegali progresif, atau asidosis metabolik dengan sebab yang tak diketahui.<sup>5,23</sup>

Obat – obat yang termasuk NRTI yaitu Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofovir, Zalcitabin, dan Zidovudin.<sup>5</sup>

### 2.2.2. Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

NNRTIs mengikat secara langsung pada daerah non – aktif enzim *reverse transcriptase* HIV-1. Senyawa ini memacu perubahan konformasional struktur tiga dimensi enzim yang kemudian mengurangi aktifitas enzim. Proses ini mengakibatkan blokade DNA polimerase tergantung RNA dan DNA.<sup>23</sup>

Karena tempat ikatannya spesifik terhadap strain virus, NNRTI aktif melawan HIV-1 namun tidak pada HIV-2 ataupun retrovirus lainnya. Oleh karena itu NNRTI tidak digunakan untuk mengobati infeksi HIV-2. Obat yang sering digunakan pada golongan ini adalah nevirapine dan efavirenz, sedangkan delaviridine lebih jarang digunakan.<sup>23</sup>

Resistensi NNRTI dengan cepat terjadi jika dilakukan monoterapi. Ruam kulit sering terjadi pada penggunaan NNRTIs, biasanya dalam 4 minggu pertama terapi. Gejala ini biasanya ringan dan *self-limited*. Meskipun jarang, ditemukan pula sindroma *stevens-jhonson* karena penggunaan nevirapin dan efavirenz. Akumulasi lemak dapat terjadi setelah penggunaan jangka panjang, sementara hepatitis yang fatal berhubungan dengan penggunaan nevirapin.<sup>23</sup>



### 2.2.3. Protease Inhibitors

*Protease inhibitor* bekerja dengan menghambat kerja enzim *protease* pada fase perakitan protein viral dari protein – protein HIV. Kegagalan proses ini menghasilkan partikel viral noninfeksius dan imatur.<sup>23</sup>

Perubahan genotipik spesifik yang menghasilkan resistensi fenotip cukup sering terjadi pada penggunaan PIs. Tidak seperti NNRTI, diperlukan akumulasi 4 – 5 mutasi kodon HIV untuk bisa terjadi resistensi terhadap PI.<sup>23</sup>

ARV yang termasuk dalam golongan *protease inhibitor* antara lain tipranavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir, lopinavir, indinavir, fosamprenavir, atazanavir, dan amprenavir.<sup>5</sup>

Suatu sindroma lipodistrofi berupa akumulasi dan redistribusi lemak tubuh yang mengakibatkan kegemukan sentral, pembesaran lemak dorsoservikal (*buffalo hump*), *wasting* perifer dan fasial, pembesaran payudara, dan penampakan mirip *cushing* telah diamati pada pasien – pasien yang menjalani terapi antiretroviral. Kelainan ini pada khususnya dikaitkan dengan penggunaan PIs. Peningkatan yang serentak kadar LDL dan trigliserida serum, sejalan dengan intoleransi glukosa dan resistensi insulin, juga telah diamati. Namun masih belum diketahui penyebabnya pastinya.<sup>5</sup>

#### 2.2.4. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)

Laju mutasi yang tinggi dan jumlah virion yang sangat banyak memungkinkan HIV menjadi resisten terhadap obat ARV. Terapi kombinasi agen – agen dengan potensi dan efikasi yang maksimal akan mengurangi replikasi virus serendah-rendahnya dan mengurangi munculnya resistensi.<sup>18</sup>

Oleh karena itu pemberian terapi anti retroviral beraktivitas tinggi atau *highly active antiretroviral therapy* (HAART) telah menjadi standard perawatan dan pengobatan HIV. HAART terdiri dari kombinasi 3 – 4 agen antiretroviral dan dapat terdiri atas NRTI, NNRTI, dan PI.<sup>19</sup>

Berdasarkan pedoman dari WHO, inisiasi terapi ARV diberikan pada pasien HIV remaja dan dewasa, termasuk wanita hamil, yang memiliki jumlah sel  $CD4 \leq 350$  dengan atau tanpa gejala. Selain itu juga terhadap pasien HIV yang telah memasuki tahap klinis lanjut, yaitu yang telah memasuki stadium 3 atau 4 berdasarkan kriteria WHO, dengan tidak melihat jumlah  $CD4$ .<sup>6</sup>

Terapi kombinasi lini pertama yang diberikan pada remaja dan dewasa muda terdiri dari satu obat golongan NNRTI ditambah dengan dua obat dari golongan NRTI. NNRTI yang digunakan dapat berupa Nevirapin (NVP) atau Efavirenz (EFV). Sedangkan NRTI yang diberikan salah satunya dapat Lamivudin (3TC) atau emtricitabin (FTC) dan satunya lagi dapat berupa Zidovudin (AZT) atau Tenofovir (TDF).<sup>6</sup>

**Tabel 2.** Rekomendasi Kombinasi ARV untuk Inisiasi Terapi pada Pasien HIV<sup>6</sup>

NRTI	+	NRTI	+	NNRTI
Zidovudin (AZT)	+	Lamivudin (3TC)	+	Efavirenz (EFV)
Zidovudin (AZT)	+	Lamivudin (3TC)	+	Nevirapin (NVP)
Tenofovir (TDF)	+	Lamivudin (3TC) / Emitricitabin (FTC) + Efavirenz (EFV)		
Tenofovir (TDF)	+	Lamivudin (3TC) / Emitricitabin (FTC) + Nevirapin (NVP)		

### 2.2.5. Efek Samping Terapi Antiretroviral

Terapi HAART memang telah mengurangi angka mortalitas dan morbiditas yang berarti pada pasien HIV. Namun kombinasi obat ini juga memiliki efek samping yang perlu diperhatikan. Terutama dampak metabolik yang berkaitan dengan kelainan kardiovaskular, dalam hal ini sindroma lipodistrofi. Khususnya yang menjadi perhatian disini adalah terhadap proses aterosklerosis.<sup>8,24</sup>

Lipodistrofi terdiri atas lipohipertrofi dan lipoatrofi. Lipohipertrofi merupakan akumulasi lemak abnormal yang ditandai dengan bertambahnya lemak dorsoservikal, lingkaran leher, payudara, dan akumulasi lemak visceral abdominal. Lipoatrofi merupakan hilangnya jaringan lemak terlokalisasi ditandai dengan hilangnya lemak perifer pada ekstremitas, wajah, dan pantat. Beberapa pasien dapat mengalami lipohipertrofi saja, lipoatrofi saja, dan jarang campuran keduanya. Sindroma lipodistrofi pada pasien HIV termasuk Hiperlipidemia, resistensi insulin, hiperinsulinemia, dan hiperglikemia.<sup>7,25</sup>

Villarroya et al <sup>26</sup> melaporkan sejumlah 45 - 50 % pasien HIV yang menerima terapi HAART menunjukkan adanya sindroma lipodistrofi berkaitan dengan komplikasi metabolik yang terdiri dari resistensi insulin dan dislipidemia.

Schwenk, dkk <sup>27</sup> menunjukkan beberapa faktor risiko terjadinya sindroma lipodistrofi pada pasien HIV. Faktor risiko tersebut antara lain jenis dan durasi terapi HAART, usia pasien, dan jumlah sel CD4. Lipodistrofi berkaitan dengan penggunaan protease inhibitor terjadi 2 - 12 bulan setelah dimulai terapi. <sup>28</sup> Haubrich, dkk <sup>29</sup> juga melaporkan adanya dislipidemia yang signifikan setelah pemberian ARV golongan NRTI dan NNRTI selama 96 minggu. Sementara di Inggris prevalensi lipodistrofi setelah 18 bulan terapi HAART adalah 17%. <sup>28</sup>

Kebanyakan ARV golongan PI, beberapa NRTI dan NNRTI, seperti efavirenz, zidovudin dan stavudin, meningkatkan kadar trigliserida (TG), kolesterol total (TC), dan kolesterol LDL (LDL-C) tetapi menurunkan HDL. <sup>7,9</sup>

Samaras, dkk <sup>30</sup> menunjukan bahwa sindroma metabolik paling banyak terjadi pada pasien HIV yang menerima terapi ARV golongan protease inhibitor. Karakteristik metabolik yang penting berkaitan dengan lipodistrofi dan terapi protease inhibitor diantaranya dislipidemia, resistensi insulin, dan diabetes melitus tipe 2. <sup>7,30</sup> Meskipun demikian, protease inhibitor saat ini bukan merupakan faktor utama timbulnya dislipidemia pada pasien yang menjalani terapi HAART. Penelitian terbaru telah mengamati adanya akumulasi lemak intra – abdominal pada hampir semua rejimen ARV, termasuk golongan *non-protease inhibitor*, NNRTI dan NRTI. <sup>29</sup>

Selain neuropati perifer dan asidosis laktat, Penggunaan NRTIs terutama analog timidin seperti stavudin juga telah dikaitkan dengan *fat-wasting* (lipoatrofi) dan hiperkolesterolemia. Hal tersebut telah didemonstrasikan melalui subanalisa metabolik oleh *AIDS Clinical Trial Group* (ACTG) 5142<sup>29</sup>, dimana setelah penggunaan 96 minggu, lipoatrofi terjadi pada 42 % subjek dengan stavudin (d4T), 27 % subjek dengan zidovudin (AZT), dan 9 % subjek dengan tenofovir (TDF). Sementara median penambahan kolesterol total pada subjek dengan stavudin adalah 41 mg/dl, zidovudin 33 mg/dl, dan tenofovir 22.5 mg/dl. Stavudin juga telah diketahui mengakibatkan resistensi insulin dan dislipidemia.<sup>31</sup>

Miller<sup>32</sup> melalui penelitiannya menunjukkan adanya hubungan antara sindroma lipodistrofi berkaitan dengan jenis ARV dan lama pengobatan. Stavudin memiliki odd ratio 1.91 dan 4.28 pada penggunaan  $\leq 17$  bulan dan  $> 17$  bulan. Sementara zidovudin 1.16 dan 1.81 pada penggunaan  $\leq 20$  bulan dan  $> 20$  bulan.

Efavirenz merupakan obat golongan NNRTI yang apabila ditambahkan pada rejimen yang mengandung NRTI akan menyebabkan peningkatan profil lipid darah.<sup>33</sup> Selain memiliki efek samping utama terhadap sistem syaraf pusat, efavirenz juga memiliki dampak hiperkolesterolemia.<sup>31</sup> Kajian ACTG 5142<sup>29</sup> menyebutkan median peningkatan koleterol total sebesar 32 mg/dl terjadi pada subjek yang telah diterapi efavirenz selama 96 minggu. Srinivasan<sup>10</sup> melaporkan prevalensi penggunaan efavirenz pada pasien HIV yang mengalami sindroma lipodistrofi adalah 42.82 % dengan penggunaan rata – rata 10 bulan.

Mekanisme terjadinya lipodistrofi pada pasien HIV belum sepenuhnya dipahami. Namun, berdasarkan kajian yang dilakukan baik invitro maupun terhadap pasien HIV, terdapat beberapa hipotesis yang dapat digunakan.<sup>28</sup>

PI memiliki afinitas yang tinggi pada situs aktif enzim protease HIV-1 yang memiliki 60% kemiripan dengan 2 protein yang terlibat dalam metabolisme lipid. Enzim tersebut adalah *cytoplasmic retinoid acid – binding protein type 1* (CRABP-1), dan *low density lipoprotein receptor – related protein* (LDLR-RP). Inhibisi CRABP-1 mengganggu produksi asam retinoat yang berakibat pada berkurangnya simpanan lemak dan memicu apoptosis sel lemak sehingga makin banyak lipid yang dilepaskan ke sirkulasi. Inhibisi LDLR-RP mengakibatkan hiperlipidemia sekunder akibat kegagalan hepar dalam memetabolisme kilomikron dan trigliserida dari sirkulasi.<sup>25</sup>

Obat golongan NRTI, terutama stavudin, menghambat DNA polimerase - $\gamma$  mitokondria (mtDNA) pada sel tubuh yang mengakibatkan berkurangnya jumlah mtDNA, disfungsi rantai respirasi, dan berkurangnya produksi energi. Proses ini dapat menyebabkan miopati, neuropati, steatosis hepatik, dan laktat asidemia.<sup>7,25</sup>

Mekanisme serupa pada sel otot dan lemak menyebabkan lipotrofi yang berkaitan dengan apoptosis sel adiposit. kondisi ini menimbulkan resistensi insulin dan dislipidemia sekunder.<sup>25</sup> Data terbaru dari kajian *The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs* (D:A:D) juga menunjukkan bahwa analog timidin, khususnya stavudin (d4t), dapat secara langsung berkontribusi terhadap resistensi insulin dan diabetes.<sup>34, 7</sup>

Tanpa terapi HAART, HIV-1 dapat menyebabkan dislipidemia pada pasien yang terinfeksi. Hal ini terjadi karena terganggunya efluks kolesterol oleh makrofag dan meningkatnya  $\text{TNF} - \alpha$  yang memodulasi metabolisme asam lemak bebas dan oksidasi lipid serta melemahkan supresi lipolisis yang dimediasi insulin.<sup>25,28,35</sup>

Insidensi diabetes melitus dan penyakit aterosklerosis meningkat secara sekunder akibat hiperglikemia karena resistensi insulin dan dislipidemia. Sementara itu sindroma lipodistrofi pada pasien HIV meliputi dislipidemia, resistensi insulin, hiperinsulinemia, dan hiperglikemia. Oleh karena itu, pasien HIV dengan sindroma lipodistrofi memiliki faktor risiko tinggi untuk terkena diabetes mellitus dan penyakit aterosklerosis.<sup>7,28</sup>

Xuexiang<sup>11</sup> melaporkan adanya asosiasi bermakna antara penggunaan HAART dan ketebalan intima media (KIM) arteri karotis. Pada penelitian tersebut kelompok pasien HIV dengan rejimen stavudin + efavirenz + lamivudin memiliki rerata KIM ( $0.86 \pm 0.14$ ) mm dibandingkan dengan kontrol ( $0.7 \pm 0.2$ ) mm. Dengan rejimen yang berbeda, Johnsen<sup>36</sup> melaporkan rerata KIM pada pasien HIV dengan terapi PI adalah 0.65 (0.59–0.71) mm. Nilai ini bermakna apabila dibandingkan dengan kelompok non-PI [0.61 (0.57–0.66) mm] dan kontrol [0.61 (0.55–0.68) mm]. Hal ini memungkinkan adanya risiko terjadinya aterosklerosis subklinis (asimtomatik) pada pasien HIV yang menjalani terapi antiretroviral.

## 2.3. ATEROSKLEROSIS

### 2.3.1. Struktur Dinding Pembuluh Darah Arteri

Seperti struktur pembuluh darah pada umumnya, dinding arteri memiliki 3 lapisan atau tunika yang mengelilingi lumen pembuluh darah.<sup>37</sup> lapisan tersebut adalah sebagai berikut :

#### a. *Tunika Intima*

Merupakan lapisan paling dalam yang terpapar lumen. Terdiri atas endotel, merupakan lapisan epitel squamous simpleks yang membatasi lumen pembuluh darah, dan subendotel yang terdiri atas membran basalis, dan jaringan ikat subendotel dengan jumlah yang bervariasi. Pada pembuluh darah arteri besar dan sedang terdapat lamina elastik interna yang membatasi tunika intima dengan tunika media.<sup>37,38</sup>

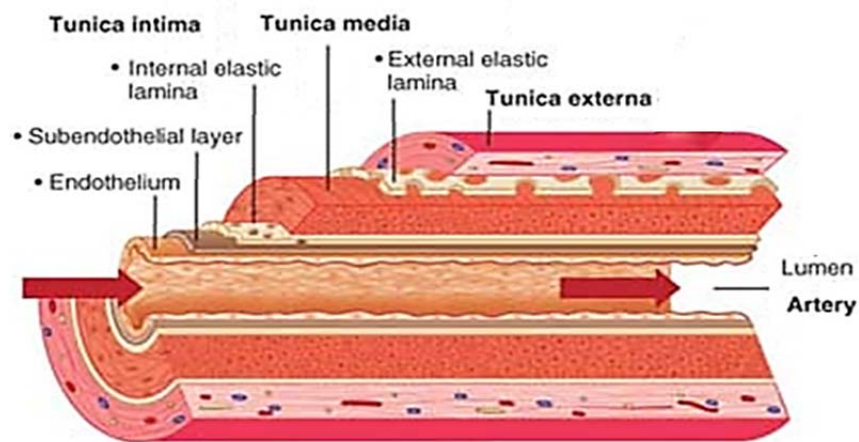
#### b. *Tunika Media*

Lapisan tengah yang disebut juga tunika media atau media. Terdiri atas dua komponen yaitu serat otot polos dan elastin. Otot polos berperan dalam proses vasokonstriksi dan vasodilatasi.<sup>37</sup>

#### c. *Tunika Adventitia*

Merupakan lapisan terluar yang tersusun sebagian besar oleh jaringan ikat kolagen longgar. Lapisan ini melindungi dan menguatkan pembuluh darah serta memfiksasinya terhadap struktur sekitar. Pada pembuluh darah besar, lapisan ini mengandung *vasa vasorum* yang menyuplai lapisan pembuluh darah terluar hingga tunika media.<sup>37,38</sup>





*Gambar 4 : Struktur dinding pembuluh darah arteri<sup>37</sup>*

### 2.3.2. Definisi Arteriosklerosis, Arteriolosklerosis, dan Aterosklerosis

Arteriosklerosis, disebut juga sklerosis arterial atau vaskuler, merupakan penyakit yang ditandai dengan penebalan dan hilangnya elastisitas (sklerosis) dinding pembuluh darah arteri. Arteriolosklerosis merupakan sklerosis dan penebalan dinding arteri yang lebih kecil (arteriol). Aterosklerosis merupakan bentuk yang sering dijumpai dari arteriosklerosis dimana terbentuk deposit plak kekuningan yang mengandung kolesterol, materi lipoid, dan lipofag di dalam tunika intima dan media arteri sedang dan besar.<sup>12</sup>

Aterosklerosis merupakan proses inflamasi kronik yang diikuti oleh suatu proses reparasi dinding arteri sedang dan besar, yang ditandai dengan disfungsi endotel, inflamasi vaskuler, dan terakumulasinya lipid, kolesterol, kalsium, dan debris seluler didalam tunika intima dinding pembuluh darah. Penimbunan ini menyebabkan pembentukan plak, remodeling vaskuler, obstruksi luminal akut dan kronik, gangguan aliran darah, dan suplai oksigen ke jaringan yang berkurang.

### 2.3.3. Etiologi Aterosklerosis

Dasar kelainan atherosclerosis adalah adanya penimbunan kompleks lipid di dalam tunika intima pembuluh darah. Meskipun belum ditemukan penyebab pasti, terdapat beberapa faktor risiko yang perlu dirtipembangkan.<sup>40</sup>

Berdasarkan pravalensinya, *American Heart Association* (AHA) mengelompokkan faktor risiko aterosklerosis menjadi faktor risiko mayor dan faktor risiko minor. Sedangkan faktor risiko mayor sendiri dikelompokkan lagi menjadi faktor risiko mayor yang dapat dimodifikasi (*modifiable*) dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (*nonmodifiable*) seperti umur, jenis kelamin, dan genetik.<sup>39,41,42</sup>

#### 1. Faktor Risiko Mayor *Modifiable*

##### a. Hiperkolesterolemia

Plak aterosklerotik mengandung lemak yang kaya kolesterol dan ester kolesterol. Kolesterol ini terbukti berasal dari kolesterol darah. penelitian menunjukkan risiko terkena penyakit iskemik makin meningkat pada kadar kolesterol yang makin tinggi.<sup>43</sup>

##### b. Hipertensi

Peningkatan tekanan pembuluh darah, baik sistole maupun diastole, merangsang peningkatan risiko aterosklerosis. Hipertensi mempercepat proses aterosklerosis.<sup>44</sup>

c. Merokok

Ditemukan hubungan antara merokok dengan komplikasi aterosklerosis, yaitu penyakit jantung iskemik. Merokok berkaitan dengan bertambahnya progresi lesi aterosklerotik 50% lebih cepat dibandingkan dengan orang yang tidak merokok.<sup>45,46</sup> Radikal bebas asap rokok dapat menyebabkan jejas endotel. Merokok juga menyebabkan diabetes mellitus.<sup>47,48</sup>

d. Diabetes Mellitus

Diabetes secara tidak langsung menyebabkan aterosklerosis melalui proses dislipidemia. Kelainan metabolik ini menyebabkan aterosklerosis pada usia dini dan mempercepat progresivitasnya.<sup>49</sup>

e. Kurang aktifitas dan obesitas

Berkaitan dengan meningkatnya kadar trigliserida dan kolesterol darah.

2. Faktor Risiko Minor :

- a. Stress emosional
- b. Diet dan Nutrisi
- c. Alkohol

#### **2.3.4. Patogenesis Aterosklerosis**

Teori aterosklerosis sebagai respon terhadap jejas merupakan penjelasan aterogenesis yang paling diterima. Menurut teori ini, aterosklerosis merupakan respon inflamasi kronik dinding pembuluh darah arteri terhadap jejas endotel.<sup>12,39</sup>

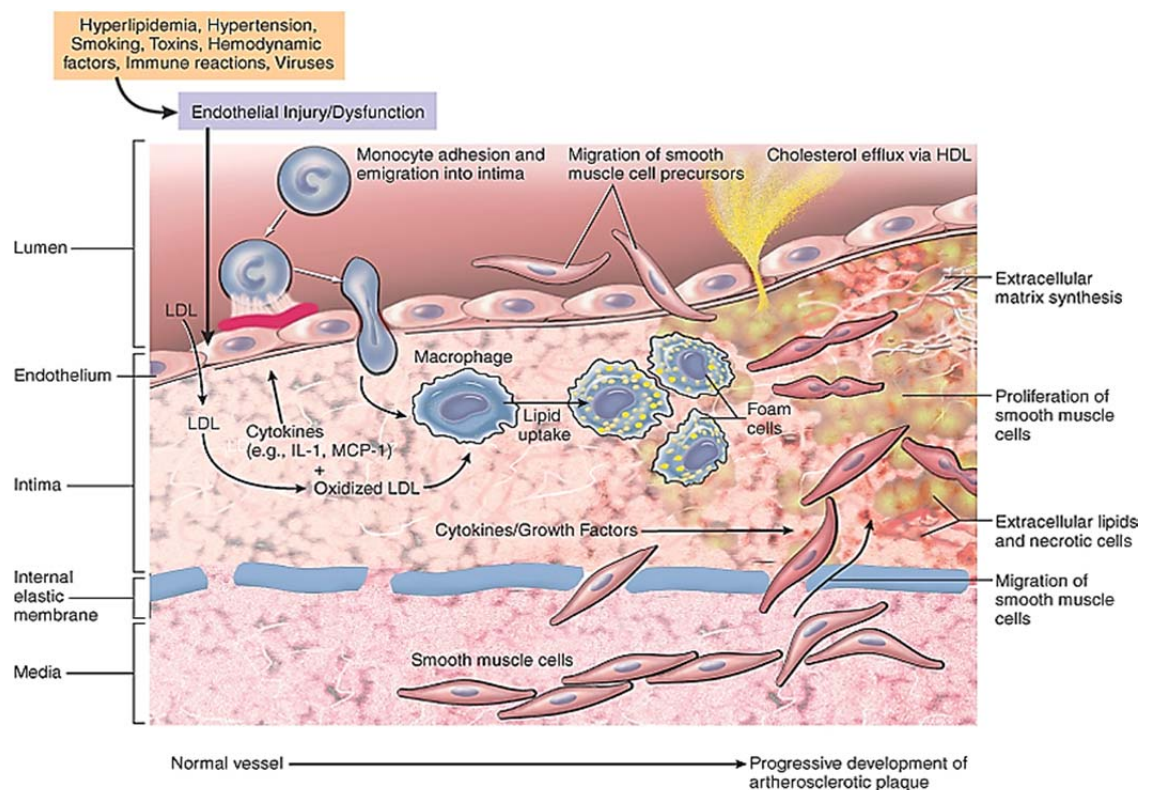
Penyebab jejas endotel pada aterosklerosis awal yang mungkin diantaranya LDL yang teroksidasi, agen infeksius, toksin, produk samping asap rokok, hiperglikemia, dan hiperhomosistinemia. Sitokin inflamasi (seperti *Tumor Necrosis Factor* atau TNF) dapat juga memacu ekspresi gen pro – aterogenik didalam sel endotel. Namun demikian, dua penyebab yang paling penting dari disfungsi endotel adalah gangguan hemodinamik dan hiperkolesterolemia.<sup>12,39</sup>

Tanda awal aterosklerosis adalah *fatty streak* atau goresan lemak, sebagai hasil akumulasi fokal lipoprotein serum di dalam tunika intima dinding pembuluh darah. *Fatty streak* secara fisiologis ditemukan pada anak – anak sejak umur 1 tahun, namun tidak semua *fatty streak* berkembang menjadi lesi fibrotik.<sup>12,40</sup> Lesi awal ini jumlahnya semakin banyak pada usia 8 – 18 tahun dan berkembang lebih lanjut saat seseorang berumur sekitar 25 tahun. Selanjutnya prevalensi komplikasi akan terus meningkat sejalan dengan bertambahnya usia.<sup>39,40</sup>

*Fatty streak* dapat berlanjut menjadi plak fibrous atau ateroma pada lokasi dimana terjadi jejas endotel.<sup>40</sup> Plak fibrous merupakan penyebab terjadinya manifestasi klinik aterosklerosis. Plak ini terdiri atas akumulasi monosit, makrofag, sel busa, limfosit-T, jaringan ikat, debris, dan kristal kolesterol.<sup>41</sup>

Hiperlipidemia kronik, terutama hiperkolesterolemia, menyebabkan aktivasi fokal endotel arteri. Kadar kolesterol LDL yang tinggi menyebabkan semakin banyak LDL yang terakumulasi di dalam subendotel tunika intima arteri. Sel endotel dapat rusak karena meningkatnya produksi lokal spesi oksigen reaktif oleh makrofag dan sel – sel endotel sebagai mekanisme pertahanan.<sup>40</sup>

Radikal bebas juga mempercepat penguraian nitrit oksida, sehingga kemampuan vasodilatasi pembuluh darah akan terganggu. Agregasi trombosit lebih mudah terjadi, daya adhesi leukosit meningkat, memicu proliferasi sel otot polos, dan meningkatkan deposisi LDL.<sup>40,50</sup>



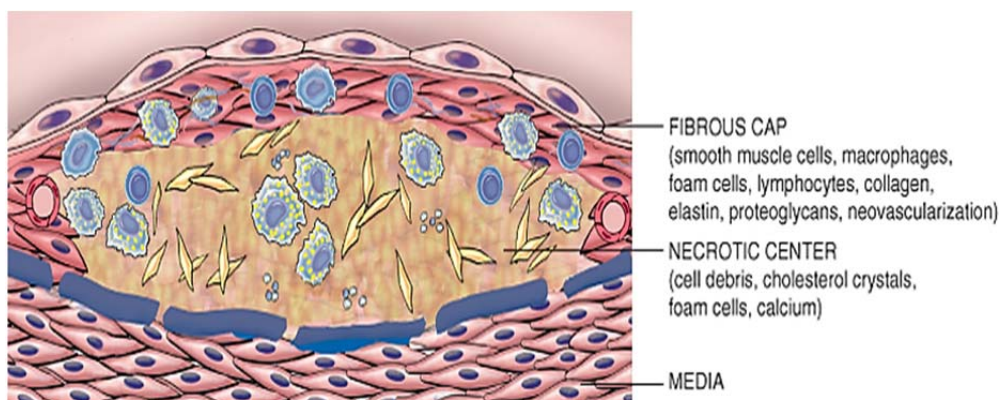
**Gambar 5 :** proses terbentuknya aterosklerosis<sup>12</sup>

LDL yang terperangkap akan dioksidasi oleh radikal bebas. LDL teroksidasi kemudian dimakan oleh monosit menjadi makrofag yang nantinya, bersama otot polos yang terproliferasi, membentuk sel busa atau *foam cell*. LDL teroksidasi juga memacu pelepasan faktor – faktor pertumbuhan atau *growth factors*, sitokin, dan kemokin oleh sel – sel endotel dan makrofag yang semakin meningkatkan jumlah monosit yang masuk ke tempat lesi (gambar 5).<sup>12,40</sup>

Sel endotel yang mengalami jejas juga akan menghasilkan molekul adesi sel vascular atau *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) yang akan mengikat monosit dan sel T. Oleh pengaruh kemokin lokal yang dihasilkan, setelah sel - sel ini menempel endotel, mereka berpindah ke tunika intima.<sup>12,49</sup>

Limfosit T berinteraksi dengan makrofag dan menimbulkan inflamasi kronik. Hal akan semakin menstimulasi makrofag, sel - sel endotel dan sel - sel otot polos untuk melepaskan *growth factors* yang menyebabkan proliferasi sel otot polos (SMC) dan sintesis matriks ekstraseluler (ECM) (gambar 5).<sup>12,49</sup> Proliferasi SMC dan deposisi ECM mengubah garis lemak menjadi ateroma matur dan berkontribusi terhadap pertumbuhan lesi aterosklerotik yang progresif.<sup>12</sup>

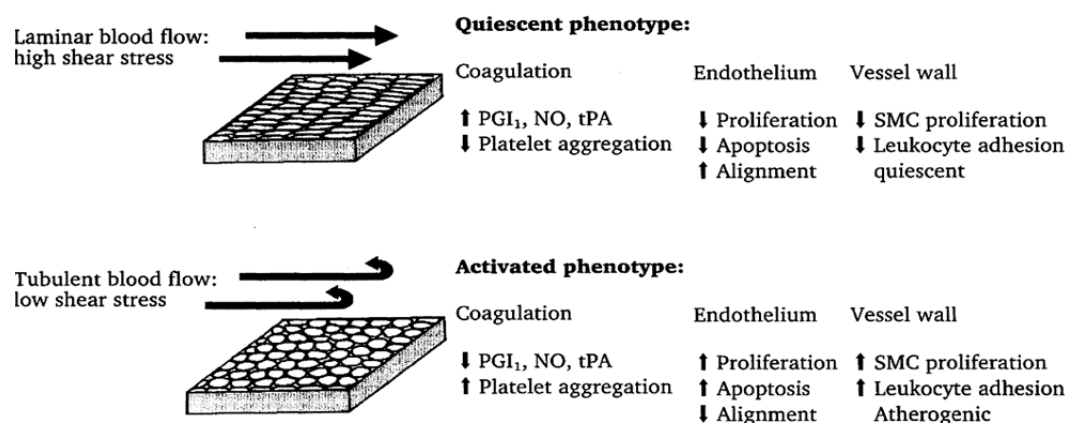
Plak aterosklerotik terdiri atas tutup fibrotik dan inti nekrotik atau *necrotic core*. Tutup fibrotik berisi sel otot polos, kolagen, elastin, jaringan subendotelium dan tunika media, makrofag, dan sel limfosit – T. Dibawah tutup fibrotik terdapat inti nekrotik yang mengandung lipid, debris sel yang mati, foam sel, fibrin dan protein plasma lainnya (gambar 6).<sup>12,51</sup>



**Gambar 6 : Morfologi plak aterosklerotik<sup>12</sup>**

Letak lesi aterosklerosis tidak tak beralasan. Faktor hemodinamik, yaitu tegangan geser aliran darah, ternyata berinteraksi dengan endotel vaskuler yang teraktivasi.<sup>51</sup> Tegangan geser atau *shear stress* merupakan ukuran gaya gesek dari cairan yang dikenakan pada medium dimana cairan tersebut bergerak. dalam hal ini aliran darah terhadap dinding pembuluh darah.<sup>52,53</sup>

*Shear stress* aliran darah yang laminar menekan ekspresi molekul adesi leukosit. Tegangan ini juga meningkatkan produksi nitrit oksida oleh sel endotel. Selain itu tegangan ini menstimulasi sel endotel untuk menghasilkan superoksida dismutase yang merupakan anzim antioksidan (gambar 7).<sup>51</sup>



**Gambar 7 : Pengaruh shear stress terhadap endotel**<sup>76</sup>

Berkurangnya tegangan geser dan turbulensi aliran darah mungkin memicu aterogenesis. Oleh karena itu plak aterosklerotik khas terjadi pada daerah percabangan, pembuluh yang berkelok – kelok dan daerah dimana terdapat perubahan kecepatan dan arah aliran darah yang tiba – tiba. Pembuluh darah dengan karakteristik serupa diantaranya arteri karotis, koronaria, cabang besar aorta thoracalis dan abdominal, dan pembuluh darah besar ekstremitas bawah.<sup>39,51</sup>

### 2.3.5. Patofisiologi Aterosklerosis

Gangguan aliran darah terjadi saat plak aterosklerotik telah menutup 50% - 70% diameter lumen.<sup>39</sup> oleh karena itu, meskipun aterosklerosis dapat terjadi pada arteri diseluruh tubuh, hanya sejumlah kecil jaringan yang mengalami infark. Hal ini merupakan proses yang, dapat dikatakan, tersembunyi.<sup>54</sup>

Plak aterosklerotik dibagi menjadi 2 kategori luas yaitu stabil dan tidak stabil. Plak aterosklerotik yang stabil, kaya akan matriks ekstraseluler dan sel sel otot polos. Sementara itu plak aterosklerotik yang tidak stabil kaya akan makrofag dan sel lemak dan biasanya lemah dan rentan ruptur.<sup>55</sup> Pertumbuhan plak aterosklerotik mengakibatkan remodeling vaskuler, penyempitan lumen yang progresif, dan aliran darah yang abnormal.<sup>39</sup>

Tutup fibrotik memisahkan lesi dari lumen arteri. Mediator inflamasi mempengaruhi integritas tutup fibrotik yang menyebabkannya mudah ruptur. Misalnya sitokin interferon gamma yang dihasilkan sel T menghambat proliferasi sel otot polos dan sintesis kolagen. Selain itu, makrofag yang teraktivasi dapat memproduksi matriks *metalloproteinase* yang dapat mengurai kolagen.<sup>39,40,51</sup>

Ruptur dari tutup fibrotik menyebabkan material trombogenik, seperti kolagen, terpapar sirkulasi. Hal ini akan menginduksi pembentukan trombus dalam lumen. Seringnya trombus yang terbentuk akan lepas dan ikut aliran darah dan akan menyumbat pembuluh darah yang lebih kecil dan menyebabkan tromboembolisme. Apabila trombus tidak lepas, lesi aterosklerotik kronis yang



meluas dapat menyebabkan penutupan total lumen pembuluh darah dan menyebabkan iskemi hingga infark jaringan yang didarahinya.<sup>40,55</sup>

Keberadaan plak aterosklerotik juga memacu pertumbuhan jaringan mikrovaskuler pada pembuluh darah yang dikenal sebagai *vasavasorum*. Pembuluh darah mikro ini rentan pecah dan menyebabkan perdarahan intraplak atau *intraplaque hemorrhage*. Hal ini semakin menambah progresi aterosklerosis, memperluas lesi, memperbesar plak, dan meningkatkan destabilisasi plak aterosklerotik.<sup>56</sup>

#### **2.3.6. Manifestasi Klinis Aterosklerosis**

Penyakit kardiovaskuler merupakan istilah umum untuk kelainan pada sistem kardiovaskuler dan merupakan manifestasi klinik primer dari aterosklerosis.

##### **1. Penyakit Jantung Koroner (PJK)**

PJK disebabkan karena akumulasi plak aterosklerotik pada dinding arteri koroner yang menyebabkan berkurangnya aliran darah ke miokardium.<sup>57</sup>

##### **2. Sindroma Koroner Akut (SKA)**

SKA merupakan sekumpulan gejala, khususnya nyeri dada, yang terjadi karena berkurangnya suplai darah ke jantung secara tiba – tiba. Manifestasi SKA tersering adalah Infark miokard dan angina pectoris tidak stabil.<sup>57,58</sup>

##### **3. Stroke**

Terjadi apabila arteri yang mendarahi otak tersumbat atau ruptur dan mengakibatkan nekrosis jaringan otak (infark serebral).

#### 4. Penyakit Arteri Perifer (PAP)

Merupakan stenosis arterial tunggal ataupun multipel yang mengganggu proses hemodinamik pada tingkatan jaringan dengan gejala nyeri otot iskemik yang terjadi selama aktifitas fisik dan sembuh setelah istirahat.<sup>59</sup>

#### 5. Transient Ischemic Attack (TIA) atau Serangan Iskemik Singkat

Keadaan tidak tersuplainya bagian tertentu otak secara cepat dan sementara.<sup>60</sup>

### 2.3.7. Diagnosis Penyakit Atherosklerosis

Beberapa pemeriksaan untuk diagnosa penyakit aterosklerosis adalah sebagai berikut:

- Tes darah untuk memeriksa profil lipid, glukosa, dan protein dalam darah.
- EKG (elektrokardiogram) merekam aktifitas kelistrikan jantung.
- X-Foto thorax memberikan pencitraan anatomis jantung, paru – paru, dan pembuluh darah.
- *CT scan*, membantu mengidentifikasi pengerasan ataupun penyempitan arteri.
- *Stress test*, merupakan pemeriksaan fisiologi jantung dimana jantung dibuat bekerja lebih keras dan berdenyut lebih cepat dengan melakukan aktifitas.
- Angiografi – sebuah kateter tipis, fleksibel dimasukan kedalam pembuluh darah lengan, paha atau leher. Kemudian kontras diinjeksikan ke dalam arteri. Dengan melihat gambaran sinar – x, sumbatan arteri dapat didiagnosa.
- Echocardiography / USG (ultrasonografi) menampilkan gambaran pergerakan jantung. Pemeriksaan ini dapat menunjukkan area yang kurang mendapatkan suplai darah kurang, kontraksi abnormal dan kerusakan otot jantung. Metode

ini juga dapat digunakan untuk mengevaluasi struktur anatomis dinding pembuluh darah guna menemukan lesi awal aterosklerosis atau bahkan plak aterosklerotik melalui pengukuran ketebalan intima media (KIM).<sup>61</sup>

### **2.3.8. Ketebalan Intima Media (KIM) Sebagai Pertanda Aterosklerosis**

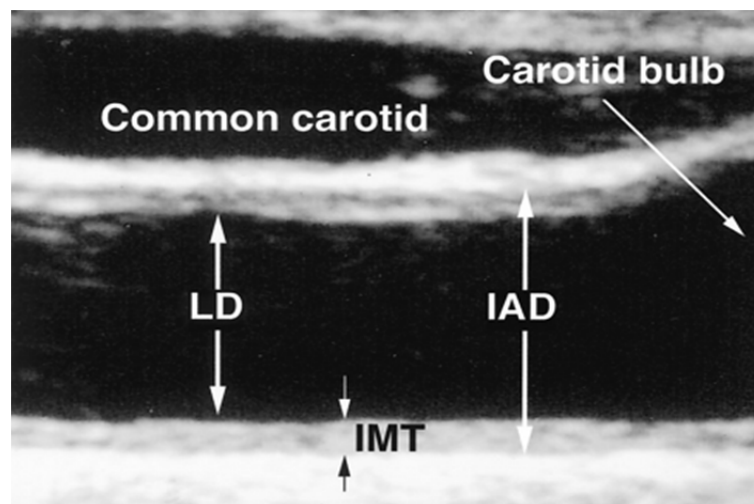
Kualitas penebalan tunika intima media arteri karotis merupakan pertanda awal terjadinya aterosklerosis. Selain itu KIM juga digunakan sebagai parameter dalam mengevaluasi regresi dan progresi aterosklerosis pada penyakit kardiovaskuler.<sup>61</sup>

American Heart Association (AHA) merekomendasikan pengukuran KIM sebagai metode paling baik untuk identifikasi aterosklerosis.<sup>14</sup> Konsensus Mannheim dan Konsensus American Society of Echocardiography (ASE) tentang penebalan intima media arteri karotis, merekomendasikan pengukuran intima media arteri karotis pada penderita yang berisiko penyakit kardiovaskular.<sup>62</sup>

Arteri karotis menjadi pilihan pengukuran KIM dibanding arteri lainnya karena berukuran besar, letaknya superfisial, tidak terhalang struktur tulang ataupun bayangan udara, serta jauh dari struktur yang bergerak, seperti jantung.<sup>63</sup>

Evaluasi arteri karotis menggunakan pesawat USG B-mode resolusi tinggi dengan transduser linear 7-10 MHz. Transduser frekuensi tinggi ini dapat memperlihatkan detail anatomi vaskuler termasuk KIM.<sup>64, 65</sup>

Proyeksi longitudinal arteri karotis normal memperlihatkan lapisan dinding karotis sebagai dua garis ekhogenik yang sejajar, dipisahkan oleh daerah hipoekhoik atau anekhoik. Ekho pertama membatasi lumen pembuluh darah dengan tunika intima, ekho kedua menggambarkan pertemuan tunika media-adventisia. Tunika media adalah zona anekhoik atau hipoekhoik antara garis-garis ekhoik. Jarak antara dua garis ekhoik dan dipisahkan oleh daerah hipoekhoik didefinisikan sebagai KIM (Gambar 8).<sup>64,65</sup>



**Gambar 8 :** Pencitraan USG karotis. IMT = Intima-Media Thickness atau Ketebalan Intima Media (KIM). LD = luminal diameter atau Diameter Lumen. IAD = interadventitial diameter atau diameter interadventisial<sup>77</sup>

Banyak penelitian yang melaporkan hubungan KIM dengan keberadaan serta progresi lesi aterosklerosis.<sup>13 61 66</sup> Terdapat pula penelitian yang mendukung temuan bahwa pemeriksaan KIM non-invasif dapat dijadikan indikator adanya aterosklerosis di tempat lain. Selain itu KIM arteri karotis komunis dan karotis interna dapat dijadikan prediktor independen luaran kardiovaskuler.<sup>13,14,15</sup>

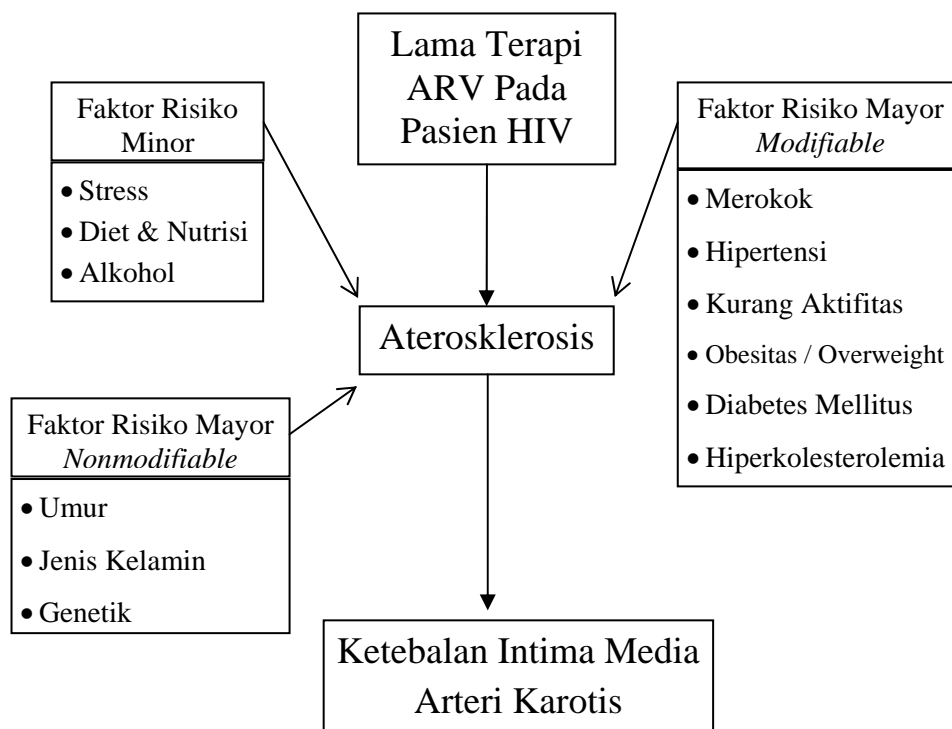
Keadaan dinding arteri karotis mencerminkan keadaan arteri koroner, sehingga plak pada arteri karotis dapat menjadi petunjuk adanya aterosklerosis pada pembuluh darah koroner.<sup>67,68</sup> Coskun<sup>61</sup> membandingkan KIM pada subjek angina pektoris stabil tanpa dan dengan lesi koroner. Rerata KIM pada kelompok pertama adalah  $0.78 \pm 0.21$  mm sedangkan yang kedua adalah  $1.48 \pm 0.28$  mm. Mitsuhashi<sup>69</sup> dan Amer<sup>70</sup> menunjukkan adanya asosiasi bermakna antara KIM yang menebal dengan penyakit arteri koroner pada diabetes tipe 2.

Meskipun belum ada nilai standard yang berlaku, sejumlah penelitian telah menghasilkan beberapa kisaran nilai normal untuk populasi tertentu. Salonen<sup>71</sup> menunjukkan nilai normal KIM  $< 0.7$  mm. Bots<sup>72</sup> melaporkan nilai normal KIM arteri karotis dengan subjek berusia  $> 55$  tahun pada pria  $0.80 \pm 0.19$  mm dan pada wanita  $0.76 \pm 0.19$  mm. Lim<sup>73</sup> juga menunjukan batas atas nilai KIM ( 95% CI ) pada kisaran umur 35 – 39 tahun, 40 – 49 tahun, 50 – 59 tahun, dan diatas 60 tahun secara berurutan adalah 0.60 mm, 0.64 mm, 0.71 mm, dan 0.81 mm. Sedangkan Coskun<sup>61</sup> menyatakan penebalan KIM  $> 1,0$  mm merupakan keadaan abnormal menandakan perubahan paling awal aterosklerosis. Jerico<sup>74</sup> dkk pada tahun 2006, melalui penelitiannya mengenai aterosklerosis pada pasien HIV yang mendapat ARV, aterosklerosis asimptomatik atau subklinis didefinisikan apabila KIM arteri karotis  $> 0.80$  mm.

## BAB III

### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

#### 3.1. Kerangka Teori



#### 3.2. Kerangka Konsep



#### 3.3. Hipotesis

Terdapat perbedaan nilai ketebalan intima media arteri karotis pada kelompok lama terapi antiretroviral

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1. Ruang Lingkup Penelitian**

Ruang lingkup penelitian ini mencakup bidang Ilmu Penyakit Dalam, sub bagian Ilmu Jantung dan Pembuluh darah, dan sub bagian Tropik Infeksi.

#### **4.2. Tempat dan Waktu Penelitian**

Tempat penelitian adalah klinik VCT RSUP dr. Kariadi, Poliklinik Penyakit Dalam RSUP dr. Kariadi, dan Pusat Jantung dan Pembuluh Darah RSUP dr. Kariadi.

Waktu penelitian adalah pada bulan Februari 2012 – Mei 2012.

#### **4.3. Jenis Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah kuasi eksperimental dengan desain *cross sectional*.

#### **4.4. Populasi dan Sampel**

##### **4.4.1. Populasi Penelitian**

##### **4.4.1.1. Populasi Target**

Populasi penelitian adalah pasien HIV rawat jalan yang mendapatkan terapi Antiretroviral di RSUP dr. Kariadi.

#### 4.4.1.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau adalah pasien HIV rawat jalan yang mendapatkan terapi Antiretroviral di RSUP dr. Kariadi periode Februari – Juni 2012.

#### 4.4.2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi penelitian. Sampel terdiri atas dua kelompok yaitu pasien HIV dengan ARV  $> 3$  tahun dan pasien HIV dengan ARV  $\leq 3$  tahun yang keduanya dilakukan proses *matching* berdasarkan usia dan jenis kelamin.

##### 4.4.2.1. Kriteria Inklusi

- Pasien HIV yang telah mendapatkan terapi antiretroviral  $\geq 1$  tahun di RSUP dr. Kariadi
- Pasien HIV yang telah mendapatkan terapi antiretroviral di RSUP dr. Kariadi yang berumur  $\geq 20$  tahun.
- Pasien HIV yang telah mendapatkan terapi antiretroviral di RSUP dr. Kariadi yang tidak memiliki riwayat penyakit aterosklerosis.
- Pasien HIV yang telah mendapatkan terapi antiretroviral di RSUP dr. Kariadi yang tidak memiliki faktor risiko aterosklerosis sebelum menerima ARV, seperti merokok, riwayat diabetes, dan hipertensi.



#### 4.4.2.2. Kriteria Eksklusi

Tidak ada

#### 4.4.2.3. Cara Pengambilan Sampel

Cara pengambilan sampel adalah *consecutive sampling*.

#### 4.4.2.4. Besar Sampel

Besar sampel minimal dihitung dengan menggunakan rumus :

$$n_1 = n_2 = 2 \left[ \frac{(z_\alpha + z_\beta)s}{(x_1 - x_2)} \right]^2$$

Dengan:

N = jumlah sampel minimal

$Z_\alpha$  = deviat baku normal untuk kesalahan tipe 1 yang diinginkan

$Z_\beta$  = deviat baku normal untuk kesalahan tipe 2 yang diinginkan

S = simpangan baku

$X_1 - X_2$  = perbedaan klinis yang diinginkan

Berdasarkan penelitian pendahulu simpangan baku untuk KIM pada pasien HIV dengan ARV sebesar 0.14 mm. Dengan mempertimbangkan perbedaan klinis KIM sebesar 0.15 mm dan nilai signifikansi ( $p$ ) < 0.05 dianggap bermakna, dan power 0.80. maka didapat besar sampel untuk kelompok penggunaan ARV > 3 tahun ( $N_1$ ) adalah sebesar 13 orang dan ARV ≤ 3 tahun ( $N_2$ ) adalah 13 orang.

#### 4.5. Variabel Penelitian

Meliputi : jenis obat yang digunakan, lama terapi, umur, jenis kelamin, jumlah CD4, dan ketebalan intima media arteri karotis

#### 4.6. Definisi Operasional Variabel

No	Variabel	Kategori	Skala
1.	Kombinasi HAART: Kombinasi ARV yang ditulis dalam catatan medik	Kelompok HAART: Zidovudin + Lamivudin + Nevirapin/Efavirenz Stavudin + Lamivudin + Nevirapin/Efavirenz	Nominal
2.	Lama Terapi : Lama penggunaan ARV	$\leq 3$ Tahun ( $\leq 36$ bulan) $> 3$ Tahun ( $> 36$ bulan)	Nominal
3.	Jenis Kelamin :	Pria Wanita	Nominal
4.	Usia Pasien :	25 – 29 Tahun 30 – 39 Tahun 40 – 49 Tahun	Nominal
5.	Jumlah CD4 : Catatan jumlah sel CD4 terakhir	$< 50$ /ml 50 – 200 /ml $> 200$ /ml	Nominal
6.	KIM Arteri Karotis: Rerata KIM arteri karotis komunis kanandan kiri pasien. Diukur pada derah bulbus karotikus	Milimeter	Numerik

#### **4.7. Cara Pengumpulan Data**

Data dikumpulkan dari catatan medik pasien HIV rawat jalan di klinik VCT RSUP Dr. Kariadi dan hasil pemeriksaan USG karotis di Pusat Jantung dan Pembuluh Darah RSUP Dr. Kariadi Semarang.

##### **4.7.1. Bahan**

- Pasien HIV yang telah mendapat terapi ARV yang menjalani pemeriksaan USG – karotis.
- Catatan Medik Pasien HIV yang mendapat terapi ARV.

##### **4.7.2. Instrumen Penelitian**

Pengukuran ketebalan intima media atau *Intima media thickness* (IMT) menggunakan mesin USG Prosound Alpha - 10 Aloka (Tokyo, Jepang) dengan frekuensi probe linier 8 Mhz.

##### **4.7.3. Jenis Data**

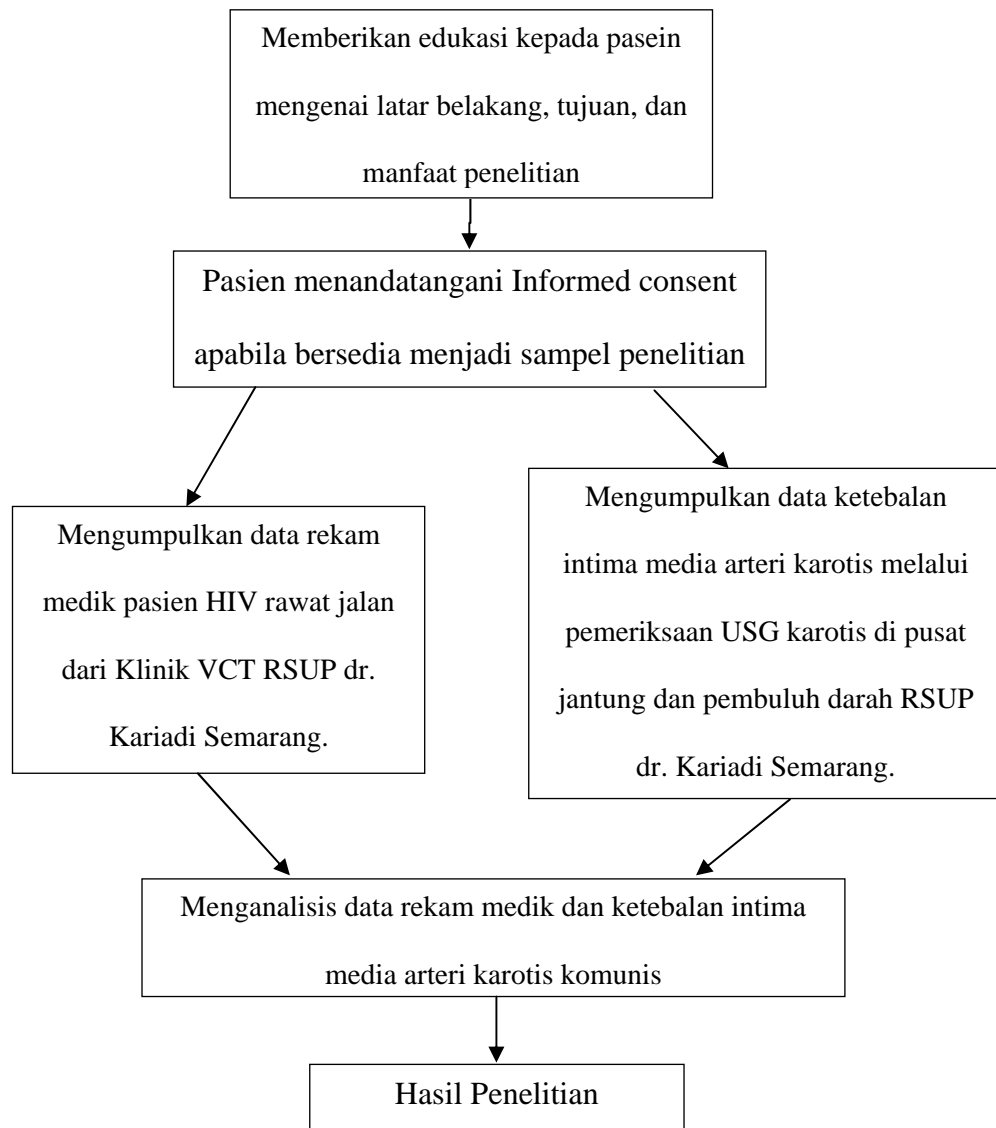
Data sekunder, meliputi : nilai ketebalan intima media (KIM) arteri karotis, umur, jenis kelamin, status CD4, jenis obat antiretroviral yang digunakan, dan lama penggunaan obat antiretroviral.

#### **4.7.4. Cara Kerja**

##### **4.7.4.1. Mengukur KIM Arteri Karotis Komunis**

1. Memposisikan pemeriksa dan pasien se nyaman mungkin dimana pasien terbaring pada tempat tidur dan pemeriksa duduk di samping kanan pasien.
2. Mengekstensikan leher dan memposisikan kepala pasien menoleh kontralateral terhadap sisi leher yang akan diperiksa, kemudian mengoleskan *gel* pada leher atau pada transduser.
3. Melakukan skrining arteri karotis komunis menggunakan transduser dengan orientasi transversal, dari proksimal hingga distal, sambil melihat layar monitor hingga menemukan bulbus karotikus
4. Memposisikan orientasi transduser menjadi longitudinal pada sisi lateral arteri karotis kemudian merekam pencitraan pada monitor dalam bentuk gambar diam.
5. Melakukan pengukuran ketebalan intima media pada dinding jauh pembuluh darah menggunakan perangkat lunak pada alat.
6. Melakukan pemeriksaan dan pengukuran KIM arteri karotis pada sisi leher yang lain dengan cara yang sama.
7. Mengambil nilai rata – rata KIM.

#### 4.8. Alur Penelitian



#### 4.9. Analisis Data

Data dikumpulkan kemudian ditabulasi menggunakan perangkat lunak komputer, ditampilkan dalam bentuk grafik, kemudian dilakukan deskripsi.

Analisis perbedaan rerata KIM pada kelompok lama terapi dilakukan dengan uji – t independen atau *independent t – test*. Namun bila distribusi tidak normal dilakukan uji *mann whitney*.

## BAB V

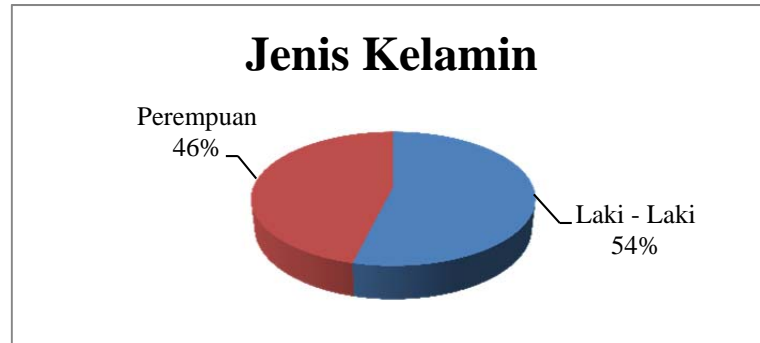
### HASIL PENELITIAN

#### 5.1 Analisa Deskriptif

**Tabel 3.** Karakteristik sampel penelitian

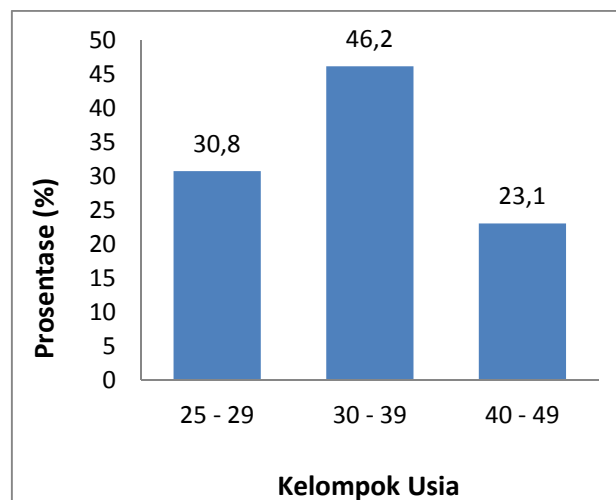
	Pasien HIV		Median	Mean $\pm$ SD
	N (26)	%	(Min – Max)	
Jenis Kelamin				
Laki – Laki	14	53,80	-	-
Perempuan	12	46,20	-	-
Usia (tahun)			32 (25 – 49)	33,81 $\pm$ 6,97
25 – 29 Tahun	8	30,8	27 (25 – 29)	27,13 $\pm$ 7,27
30 – 49 Tahun	12	46,20	32 (30 – 39)	33,08 $\pm$ 3,03
40 – 49 Tahun	6	23,10	44 (40 – 49)	44,17 $\pm$ 3,82
Kombinasi ARV				
ZDV + 3TC + NVP/EFV	16	61,50	-	-
d4T + 3TC + NVP/EFV	10	38,50	-	-
Lama Terapi (bulan)			36 (12 – 82)	37,85 $\pm$ 19,12
$\leq$ 3 Tahun	13	50	24 (12 – 34)	23,00 $\pm$ 7,60
> 3 Tahun	13	50	48 (38 – 82)	52,69 $\pm$ 15,05
Jumlah Sel CD4			298 (22 – 769)	352,19 $\pm$ 198,15
< 50 / ml	2	7,70	35,00 (22 – 48)	35,00 $\pm$ 18,38
50 – 200 / ml	6	23,10	134,50 (70 – 184)	129,83 $\pm$ 47,76
> 200 / ml	18	69,20	386,50 (236 – 769)	422,56 $\pm$ 153,74

## 1. Karakteristik jenis kelamin dan usia



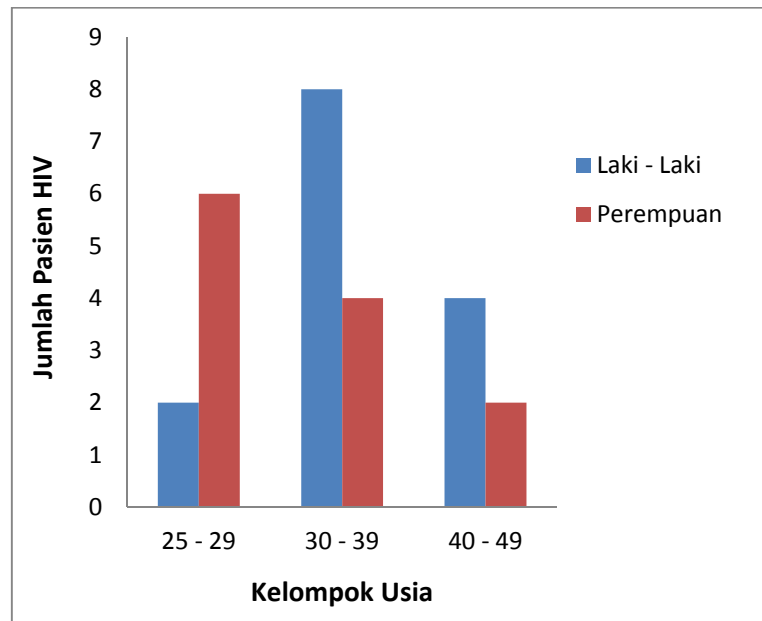
**Gambar 9.** Prosentase berdasarkan jenis kelamin pada pasien HIV yang menjadi subjek penelitian.

Terdapat 26 pasien HIV yang diperiksa, terdiri atas 14 orang laki – laki (53,8 %) dan 12 orang perempuan (46,2 %).



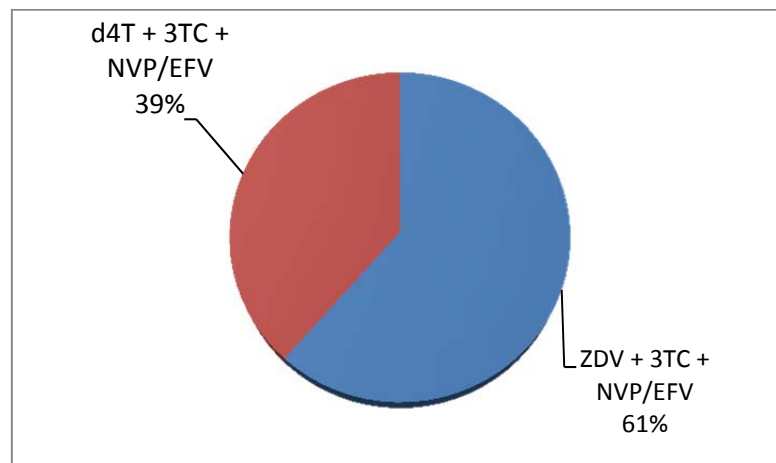
**Gambar 10.** Prosentase pasien HIV yang menjadi subjek penelitian berdasarkan kelompok umur.

Rerata usia dari keseluruhan sampel adalah  $33,81 \pm 6,97$  tahun. Terdapat 8 orang usia 25 – 29 tahun (30,8 %), 12 orang usia 30 – 39 tahun (46,2 %), dan 6 orang usia 40 – 49 tahun (23,1 %).



**Gambar 11.** Distribusi jumlah berdasarkan usia dan jenis kelamin pada pasien HIV yang menjadi subjek penelitian.

## 2. Karakteristik kombinasi obat ARV dan lama terapi



**Gambar 12.** Prosentase berdasarkan kombinasi obat ARV pada pasien HIV yang menjadi subjek penelitian.

Kombinasi obat yang diberikan pada sampel adalah ARV lini 1.

Kombinasi obat yang diberikan terdiri atas 2 golongan NRTI, yang dapat

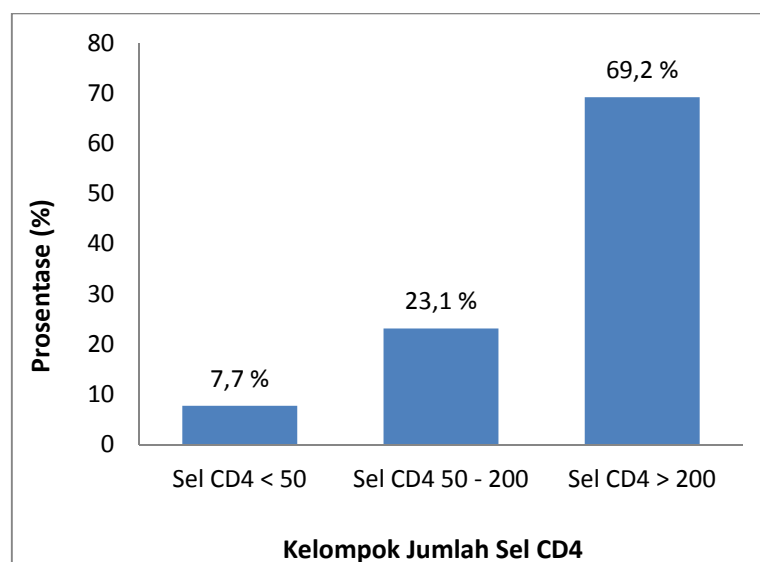


berupa zidovudin / stavudin dan lamivudin, dan 1 golongan NNRTI, yang dapat berupa nevirapin / efavirenz. Dari keseluruhan sampel didapatkan 2 kelompok kombinasi obat yaitu Zidovudin + Lamivudin + Efavirenz / Nevirapin (ZDV + 3TC + NVP/EFV) dan Stavudin + Lamivudin + Efavirenz / Nevirapin (d4TV + 3TC + NVP/EFV).

Dari penelitian ditemukan sebanyak 16 (61,5 %) orang menggunakan kombinasi ARV yang mengandung Zidovudin dan 10 orang (38,5 %) menggunakan kombinasi ARV yang mengandung Stavudin.

Rerata lama terapi ARV yang telah dijalani adalah  $37,85 \pm 19,12$  bulan. Rerata lama terapi kelompok  $\leq 3$  tahun adalah  $23,00 \pm 7,60$  bulan sedangkan kelompok  $> 3$  tahun adalah  $52,69 \pm 15,05$  bulan.

### 3. Karakteristik Jumlah CD4



**Gambar 13.** Prosentase kelompok jumlah sel CD4 pada pasien HIV yang menjadi subjek penelitian.

Dari keseluruhan sampel, rerata jumlah sel CD4 adalah  $352,19 \pm 198,154$ . Distribusi jumlah sel CD4 dikategorikan menjadi 3 kelompok dimana pada kelompok  $CD4 < 50$  /ml terdapat 2 orang (7,7 %), kelompok  $CD4 50 - 200$  /ml ada 6 orang (23,1 %), pada kelompok  $CD4 > 200$  /ml ada 18 orang (69,2 %).

#### 4. Karakteristik Keseragaman Kelompok Lama Terapi ARV

**Tabel 4.** Karakteristik keseragaman kelompok sampel lama terapi ARV yang telah dipasangkan berdasarkan jenis kelamin dan usia

	ARV $\leq$ 3 Tahun (n = 13)	ARV > 3 Tahun (n = 13)	<i>p</i>
Usia (Tahun) <sup>1</sup>	31 (25 – 48)	32 (26 – 49)	0,581
BMI ( Kg/m <sup>2</sup> ) <sup>2</sup>	21,38 $\pm$ 2,86	22,35 $\pm$ 3,34	0,711
Jumlah Sel CD4 (/ml) <sup>2</sup>	265,54 $\pm$ 211,52	384,85 $\pm$ 171,32	0,174

<sup>1</sup> Uji Independen T – test

<sup>2</sup> Uji Paired T – Test

**Tabel 5.** Karakteristik penggunaan obat ARV pada kelompok sampel lama terapi obat ARV yang telah dipasangkan berdasarkan jenis kelamin dan usia

		ARV > 3 Tahun		Total	<i>p</i>
		ZDV + 3TC + NVP/EFV	d4TV + 3TC + NVP/EFV		
ARV $\leq$ 3 Tahun	ZDV + 3TC + NVP/EFV	5	3	8	1,00
	d4TV + 3TC + NVP/EFV	3	2	5	
Total		8	5		

Uji McNemar

Dari tabel diatas dapat dilihat bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok lama terapi ARV  $\leq 3$  tahun dan  $> 3$  tahun berdasarkan variabel usia ( $p = 0,581$ ), BMI ( $p = 0,711$ ), Jumlah sel CD4 ( $p = 0,174$ ) dan penggunaan jenis obat ARV ( $p = 1,00$ ).

## 5.2 Analisa Interferensial

**Tabel 6.** Gambaran KIM arteri karotis pada variabel usia, jenis kelamin, kombinasi ARV, dan jumlah sel CD4

	n	Median (Min – Max)	Mean $\pm$ SD	IK 95 %	p
KIM	26	0,545 (0,363 – 0,760)	0,562 $\pm$ 0,105	-	-
Usia <sup>1</sup>					
25 – 29 Tahun	8	0,486 (0,363-0,732)	0,504 $\pm$ 0,108	-	0,008*
30 – 39 Tahun	12	0,549 (0,395-0,653)	0,549 $\pm$ 0,081		
40 – 49 Tahun	6	0,649 (0,573-0,760)	0,666 $\pm$ 0,074		
Jenis Kelamin <sup>2</sup>					
Laki – Laki	14	0,586 (0,480-0,760)	0,603 $\pm$ 0,099	0,010-0,167	0,029*
Perempuan	12	0,505 (0,363-0,638)	0,515 $\pm$ 0,094		
Kombinasi ARV <sup>2</sup>					
ZDV + 3TC + NVP/EFV	16	0,562 (0,448-0,760)	0,577 $\pm$ 0,082	- 0,63- 0,141	0,426
d4TV + 3TC + NVP/EFV	10	0,486 (0,363-0,748)	0,538 $\pm$ 0,135		
Jumlah Sel CD4 <sup>3</sup>					
< 50 / ml	2	0,615 (0,600-0,630)	0,615 $\pm$ 0,212	-	0,721
50 – 200 / ml	6	0,531 (0,448-0,760)	0,569 $\pm$ 0,117		
> 200 / ml	18	0,535 (0,363-0,748)	0,554 $\pm$ 0,108		

\* Terdapat perbedaan rerata KIM yang bermakna ( $p < 0,05$ )

<sup>1</sup> Uji One – Way Anova. Uji Post-Hoc LSD : 25–29 th Vs 30–39 th  $p = 0,279$ ; **25–29 th Vs 40–49  $p = 0,003$ ; 30–39 th Vs 40–49 th  $p = 0,015$**

<sup>2</sup> Uji Independen T – Test

<sup>3</sup> Uji Kruskal - Wallis

Terdapat perbedaan rerata ketebalan intima media (KIM) arteri karotis yang bermakna pada variabel kelompok usia ( $p = 0,08$ ). Setelah dilakukan analisa post – hoc LSD, didapatkan perbedaan yang bermakna rerata KIM ( $p = 0,003$  dan  $p = 0,015$ ) pada kelompok usia 25 – 29 tahun ( $0,504 \pm 0,108$  mm) Vs usia 40 – 49 tahun ( $0,666 \pm 0,074$  mm) dan usia 30 – 39 tahun ( $0,549 \pm 0,081$  mm) Vs usia 40 – 49 tahun ( $0,666 \pm 0,074$  mm). Namun tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antar kelompok usia lainnya 25 – 29 tahun dan 30 – 39 tahun.

Perbedaan rerata KIM yang bermakna juga ditemukan pada variabel jenis kelamin ( $p = 0,029$ ) antara laki – laki ( $0,603 \pm 0,099$  mm) dan perempuan ( $0,515 \pm 0,094$  mm). Tidak ditemukan perbedaan rerata KIM yang bermakna pada variabel kombinasi ARV dan kelompok jumlah sel CD4.

Perbandingan rerata KIM antara kelompok pasien HIV yang telah menggunakan ARV selama  $\leq 3$  tahun dan  $> 3$  tahun dianalisa menggunakan uji t – berpasangan atau *Paired T – Test*.

**Tabel 7.** Analisis perbandingan rerata KIM arteri karotis berdasarkan kelompok lama terapi ARV.

	N	Mean $\pm$ SD	Mean Difference $\pm$ SD	IK 95%	$p^*$
ARV $\leq 3$ Tahun	13	$0,561 \pm 0,103$	$- 0,017 \pm 0,100$	$- 0,062 - 0,059$	0,953
ARV $> 3$ Tahun	13	$0,563 \pm 0,111$			

*Paired T – Test*

\* perbedaan yang bermakna adalah jika nilai  $p < 0,05$

Tidak terdapat perbedaan yang bermakna ( $p = 0,953$ ) rerata KIM arteri karotis pada kelompok pasien dengan ARV  $\leq 3$  tahun dan  $> 3$  tahun.

## BAB VI

### PEMBAHASAN

#### 1. KIM Kelompok Umur

Rerata ketebalan intima media arteri karotis pada penelitian ini adalah  $0,562 \pm 0,105$  mm dengan rentang nilai 0,363 mm – 0,760 mm. Hasil tersebut merupakan rerata sampel kisaran umur 25 – 49 tahun.

Rerata KIM kelompok usia 25 – 29 tahun adalah  $0,504 \pm 0,108$  mm nilai ini lebih tebal daripada hasil penelitian di RSCM oleh Ma'arifat terhadap 96 subjek normal usia 20 – 30 tahun dimana rerata KIM arteri karotis komunis 0,4 mm.<sup>78</sup> Penelitian lain oleh Cuomo yang menghitung rerata KIM pada 60 pasien sehat usia 19 -30 tahun didapatkan  $0,45 \pm 0,078$  mm.<sup>79</sup> Setelah dilakukan analisis *student t – test* didapatkan perbedaan yang bermakna antara hasil penelitian ini dengan penelitian Ma'arifat ( $p = 0,029$ ). (lampiran)

Kelompok usia 30 – 39 tahun memiliki rerata nilai KIM sebesar  $0,549 \pm 0,081$  mm. Nilai ini lebih tebal daripada rentangan nilai normal KIM usia 31 – 40 tahun menurut Simon baik pada laki laki dimana rentang KIM kanan adalah 0,42 – 0,50 mm dan rentang KIM kiri adalah 0,44 – 0,57 mm dan pada wanita dimana rentang KIM kanan adalah 0,42 – 0,49 mm dan rentang KIM kiri adalah 0,44 – 0,51 mm.<sup>80</sup>

Kelompok rentang usia 40 – 49 tahun memiliki nilai rerata KIM  $0,666 \pm 0,074$  mm. Nilai ini lebih tinggi dibandingkan rentang nilai KIM normal oleh Simon pada laki – laki (KIM kanan  $0,56 - 0,57$  mm; KIM kiri  $0,50 - 0,61$  mm) dan perempuan (KIM kanan  $0,44 - 0,53$  mm; KIM kiri  $0,46 - 0,57$  mm).<sup>80</sup> Namun nilai ini lebih rendah bila dibandingkan dengan rerata KIM normal yang didapatkan oleh Matangi pada rentang usia 40 – 49 tahun yaitu  $0,71 \pm 0,19$  mm. Hal ini mungkin dikarenakan faktor ras dan paparan lingkungan geografis.<sup>81</sup>

Nilai rerata antar kelompok usia dalam penelitian ini berbeda bermakna dengan nilai  $p = 0,008$ . Setelah dilakukan analisis post – hoc LSD diketahui bahwa perbedaan yang bermakna terdapat pada kelompok usia 30 – 39 tahun dengan 40 – 49 tahun dan kelompok usia 25 – 29 tahun dengan 40 – 49 tahun dengan nilai signifikansi ( $p$ ) secara berturutan adalah 0,015 dan 0,003.

## **2. KIM dan jenis kelamin**

Penelitian ini menunjukkan rerata nilai KIM laki – laki sebesar  $0,603 \pm 0,099$  mm dan KIM perempuan sebesar  $0,515 \pm 0,094$  mm. kedua nilai rerata tersebut berbeda bermakna  $p = 0,029$ . Hasil ini sesuai dengan penelitian tentang KIM pada umumnya bahwa laki – laki memiliki nilai KIM yang lebih tebal bermakna. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Gariepy dimana rerata KIM laki – laki ( $0,56 \pm 0,12$  mm) lebih tebal secara bermakna ( $p < 0,001$ ) dan perempuan ( $0,051 \pm 0,08$  mm).<sup>82</sup>

Hal ini tidak lepas dari kenyataan bahwa laki – laki memiliki kecenderungan yang lebih besar daripada wanita premenopause untuk mengalami gangguan kardiovaskuler karena aterosklerosis.<sup>83</sup>

Jousilahti dalam penelitiannya menunjukkan bahwa pada usia dewasa muda, laki – laki memiliki insidensi terkena PJK 3 kali lebih besar dan kematian karena PJK 5 kali lebih besar dibandingkan wanita. Status menopause juga memiliki peranan.<sup>84</sup> Gierach menyebutkan wanita premenopause terlindung dari penyakit jantung koroner bila dibandingkan dengan pria di usia yang sama ataupun wanita postmenopause.<sup>85</sup> Tingginya kadar HDL-C pada saat premenopase merupakan salah satu faktor protektif pada wanita. Rata rata HDL - C wanita lebih tinggi daripada pria disemua kelompok umur.<sup>86</sup> Hormon premenopause seperti estrogen diduga juga memiliki efek protektif terhadap PJK. Namun masih sedikit penelitian yang mendukung pendapat tersebut.<sup>87,88</sup>

### **3. KIM dan Kombinasi ARV**

Kombinasi ARV yang mengandung zidovudin (ZDV + 3TC + NVP/EFV) memiliki nilai rerata KIM  $0,577 \pm 0,082$  mm. Sedangkan kombinasi ARV yang mengandung stavudin (d4T + 3TC + NVP/EFV) memiliki nilai rerata KIM  $0,538 \pm 0,135$  mm. Namun tidak ditemukan perbedaan rerata KIM yang bermakna pada dua kelompok tersebut. Hasil ini sejalan dengan yang ditunjukkan oleh Mangili dalam penelitiannya

dimana tidak terdapat perbedaan nilai rerata nilai KIM pada kelompok terapi HAART, NNRTI dan PI.<sup>89</sup>

Maggi, dkk juga membandingkan lesi vaskuler arteri karotis antara kombinasi ARV dengan dan tanpa stavudin. Pada dua kelompok tersebut tidak ditemukan perbedaan prevalensi lesi vasuler yang bermakna (12 % vs. 12,5 %;  $X^2 = 0,004$ ;  $p = 0,9476$ ).<sup>90</sup>

Suatu penelitian menyebutkan adanya efek peningkatan kolesterol total dan LDL (dyslipidemia) yang berbeda secara signifikan bila dibandingkan dengan kontrol terutama kombinasi yang mengandung stavudin.<sup>91</sup> Meskipun demikian, penelitian ini tidak bisa menunjukkan adanya suatu penebalan pembuluh darah yang berbeda berdasarkan jenis kombinasi ARV karena jumlah sampel yang tidak memenuhi.

#### **4. KIM dengan jumlah sel CD4**

Nilai rerata KIM pada kelompok  $CD4 < 50$  /ml adalah  $0,615 \pm 0,212$  mm; kelompok  $CD4 50 - 200$  /ml adalah  $0,569 \pm 0,117$  mm; dan kelompok sel  $CD4 > 200$  /ml adalah  $0,554 \pm 0,108$  mm. perhitungan statistik tidak menemukan adanya perbedaan nilai rerata KIM yang bermakna pada kelompok jumlah sel CD4. Namun ini hanya sebuah gambaran yang tidak bisa diambil kesimpulan bahwa jumlah sel CD4 tidak berperan dalam menyebabkan penebalan kompleks intima media pembuluh darah, dan sebaliknya. Karena ketidak seimbangan jumlah sampel tiap kelompok jumlah sel CD4.



Kaplan dalam penelitiannya yang melibatkan 1931 HIV positif dan 859 kontrol menunjukkan bahwa jumlah sel CD4 yang rendah  $< 200$  /ml merupakan faktor risiko yang paling kuat bertambahnya aterosklerosis subklinis pada pasien HIV.<sup>92</sup>

## 5. KIM pada kelompok $\leq 3$ tahun dan $> 3$ tahun

Kelompok yang didapat merupakan hasil *matching* antar sampel berdasarkan jenis kelamin dan usia. Dari perhitungan statistik pada tabel 4 dan tabel 5 tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada ke dua kelompok berdasarkan usia, indeks masa tubuh atau *body mass index* (BMI), jumlah sel CD4, dan penggunaan jenis kombinasi ARV. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa secara statistik kedua kelompok yang berpasangan seragam berdasarkan variabel – variabel yang disebutkan diatas. Pada penelitian ini jenis kombinasi yang digunakan adalah obat ARV golongan lini 1, yaitu golongan ARV non – protease inhibitor.

Rerata nilai KIM pada kelompok ARV  $> 3$  tahun ( $0,570 \pm 0,113$  mm) lebih tebal dibandingkan dengan kelompok ARV  $\leq 3$  tahun ( $0,554 \pm 0,103$  mm). Namun analisis perbandingan rerata nilai KIM pada kelompok berpasangan dengan uji *paired t – test* didapatkan hasil yang tidak bermakna. ( $p = 0,953$ ).

Hasil tersebut tidak sesuai dengan penelitian Zhang dimana terdapat perbedaan nilai rerata KIM yang bermakna ( $p < 0,05$ ) pada kelompok pasien HIV yang menjalani terapi ARV 2 tahun dengan

kelompok kontrol. Namun pada penelitian tersebut hanya menggunakan satu jenis kombinasi ARV yaitu kombinasi yang mengandung stavudin.<sup>11</sup>

Jerico, dkk juga menunjukkan adanya suatu hubungan yang signifikan antara lama terapi dengan terjadinya aterosklerosis karotis subklinis. Dalam penelitiannya median lama pajanan HAART berbeda bermakna ( $p < 0,05$ ) antara kelompok dengan dan tanpa arterosklerosis karotis subklinis yaitu 7.1 (5,5 – 9.5) tahun vs 3 (0 – 7,9) tahun.<sup>74</sup> Penelitian tersebut tidak membedakan jenis kombinasi ARV tapi hanya menyebutkan bahwa 85% adalah dari ARV lini 2 yaitu dari golongan protease inhibitor.

Peneliti lain seperti Bongiovanni dalam studinya menyebutkan bahwa tidak ada hubungan antara ARV dengan KIM.<sup>93</sup> Jhonsen juga menunjukkan tidak adanya suatu perbedaan yang bermakna rerata KIM antara pasien HIV sehat yang menjalani terapi ARV non – PI (*protease inhibitor*) dengan kelompok kontrol ( $p = 0,07$ ). Namun terdapat perbedaan yang bermakna antara pasien HIV yang menggunakan ARV *protease inhibitor* dengan kontrol ( $p < 0,05$ ).<sup>94</sup>

Ketebalan intima media (KIM) tampaknya merupakan suatu proses akumulatif yang disebabkan oleh banyak faktor. Kondisi terinfeksi oleh HIV itu sendiri mungkin berkaitan dengan terjadinya proses aterosklerosis subklinis yang dipercepat. Beberapa penelitian mengatakan bahwa HIV mengganggu effluks kolesterol yang diperlukan untuk mengangkut balik kolesterol untuk menjaga homeostatis kolesterol. Hal ini menyebabkan

akumulasi kolesterol intraseluler dan menyebabkan aterosklerosis pada hewan dan manusia.<sup>95,96</sup>

Aterosklerosis yang dipercepat juga dapat dikarenakan oleh proses inflamasi sistemik yang kronis dalam hal ini dikarenakan oleh infeksi HIV.<sup>97</sup> Protein viral dan sitokin pro – inflamasi menghambat fungsi endotel. Hal ini menyebabkan produksi oksida nitrit atau *nitrite oxyde* (NO) berlebihan. Pada infeksi virus, NO melalui interaksi dengan radikal oksigen akan menghasilkan peroksinitrit yang akan memicu kerusakan oksidatif nonspesifik pada jaringan yang diinfeksi virus dan target utama proses tersebut adalah sistem vaskuler.<sup>98,99</sup>

Kelemahan penelitian ini adalah pada besar sampel yang kecil karena adanya keterbatasan waktu dan dana. Penelitian ini tidak memeriksa kadar kolesterol pasien HIV sehingga tidak dapat dilihat apakah terdapat kelainan profil lemak atau tidak. Hal ini berkaitan dengan dasar teori penelitian ini bahwa proses penebalan pembuluh darah diakibatkan karena gangguan metabolisme lemak (dislipidemia) akibat penggunaan kombinasi ARV.

## **BAB VII**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **7.1 Simpulan**

1. Nilai KIM menebal seiring bertambahnya usia ( $p = 0,008$ ).
  - a. Nilai KIM usia 25 – 29 tahun =  $0,504 \pm 0,108$  mm
  - b. Nilai KIM usia 30 – 39 tahun =  $0,549 \pm 0,081$  mm
  - c. Nilai KIM usia 40 – 49 tahun =  $0,666 \pm 0,074$  mm
2. Nilai KIM lebih tebal pada laki – laki daripada perempuan ( $p = 0,029$ ).
  - a. Nilai KIM Laki – laki =  $0,603 \pm 0,099$  mm
  - b. Nilai KIM perempuan =  $0,515 \pm 0,094$  mm
3. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna rerata nilai KIM berdasarkan kombinasi ARV dan jumlah sel CD4 ( $p = 0,426$  dan  $p = 0,721$ ).
4. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna rerata nilai KIM antara kelompok lama terapi ARV  $\leq 3$  tahun dan ARV  $> 3$  tahun ( $p = 0,953$ ).

#### **7.2 Saran**

1. Perlu dilakukan penelitian serupa dengan sampel yang lebih besar.
2. Perlu dilakukan penelitian yang membandingkan rerata KIM pasien HIV/AIDS dengan kontrol sehat.
3. Perlunya penelitian lanjutan yang mengkaji mengenai proses aterosklerosis pada pasien HIV/AIDS.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sardjito, R. Human Immunodeficiency Virus (HIV). Dalam: Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran. Jakarta : Binarupa Aksara. 2008; 394 – 412.
2. AIDS and Lentivirus. Dalam: Brooks, Butel, Morse. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 23rd Ed. Jakarta: EGC; 2008. 617 – 32.
3. UNAIDS. Global Report : UNAIDS Reports on The Global AIDS Epidemic [internet]. Geneva : UNAIDS; c2010 [diakses Desember 2011].  
[http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123\\_GlobalReport\\_full\\_en.pdf](http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_full_en.pdf)
4. Ditjen PP&PL Departemen Kesehatan RI. Situasi Aids Terkini di Indonesia. [Internet]. 27 Juli 2011 [diakses Desember 2011.]  
<http://www.spiritia.or.id/Stats/StatCurr.pdf>
5. Antiviral Agents. Dalam: Katzung, Bertram G. Basic and Clinical Pharmacology [e-book]. San Fransisco : McGraw-Hill, 2006. Chap. 49.
6. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents [internet]. c2010 [diakses Desember 2011].  
<http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/index.html>
7. Carr, Andrew. Adverse effects of antiretroviral therapy (Clinical Update). The Lancet [internet]. 2007 [diakses Desember 2011]; 370(7):12–14. Dari: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)
8. Das, Satyajit. Risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother [internet]. 2010 [diakses Desember 2011]; 65(3):386–389. Dari: <http://jac.oxfordjournals.org/content/65/3/386.full>
9. Ceccato, Bonolo, Neto, Araújo, Freitas. Antiretroviral Therapy-associated Dyslipidemia in Patient from a Reference Center in Brazil [internet]. Braz J Med Biol Res. 2011 [diakses Desember 2011]; 44(11):1177-83. Dari: <http://www.scielo.br>

10. Srinivasan, Parthasarathy, Vinodhkumaradithyaa. Lipodisyrophy Among AIDS Patients : A Preliminary Report [internet]. Indian J Sex Transm Dis & Aids. 2008 [diakses Desember 2011]; 2(2):86 - 88. Dari: <http://www.ijstd.org>
11. Zhang, Xuexiang, Jiang, Xueyan, Lu. Dyslipidaemia and Intima-Media Thickness of Carotid Arteries in Thirty-Five HIV/AIDS Patients [internet]. Int J Biomed Sci. 2009 [diakses Desember 2011]. 5(2):125 - 128. Dari: <http://www.ijbs.org>
12. The Blood Vessels. Dalam: Vinay Kumar. Robbins Basic Pathology, 8th Edition [e-book]. Philadelphia : Elsevier; 2007; 343 - 353.
13. Polak, Pencina, Carotid-Wall Intima-Media Thickness and Cardiovascular Events [internet]. N Engl J Med. 2011 [diakses Desember 2011];365:213-21. Dari: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1012592>
14. Finn, Kolodgie, Virmani. Correlation between Intimal/Media Thickness and Atherosclerosis: A point of view from Pathology [internet]. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010 [diakses Desember 2011]; 30(2):177-181. Dari: <http://atvb.ahajournals.org/content/30/2/177.full>
15. Lorenz, Kegler, Stefan, Steinmetz. Carotid Intima-Media Thickening Indicates a Higher Vascular Risk Across a Wide Age Range [internet]. Stroke. 2006 [diakses Desember 2011]; 37(1):87-92. Dari: <http://stroke.ahajournals.org/content/37/1/87.long>
16. PM, Rothwell. The interrelation between carotid, femoral and coronary artery disease [internet]. Eur Heart J. 2001 [diakses Desember 2011]; 22(1):11-14. Dari: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/22/1/11.full.pdf>
17. WHO. HIV/AIDS : Q&A. [internet] Juli 2010 [diakses Desember 2011]. Dari: <http://www.who.int/features/qa/71/en/index.html>.
18. Djoerban, Zubairi. HIV/AIDS di Indonesia. Dalam: Aru W. Sudoyo. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III, Edisi IV. Jakarta: FKUI, 2007; 1903-7.
19. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorder. Dalam: A. S. Faucy. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed [e-book]. New York : McGraw-Hill, 2008. Chap. 182

20. Reeves dan Doms. Human Immunodeficiency Virus Type 2 [internet]. J Gen Virol. 2002 [diakses Desember 2011]; 83(6):1253–56. dari: <http://jgv.sgmjournals.org/content/83/6/1253.full>
21. Retrovirus and AIDS. Dalam: Richard A Harvey. Microbiology 2nd Edition [e-book]. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins. 2007; 295-303.
22. Division of HIV/AIDS Prevention [internet]. CDC. 2010 [diakses: November 2011]. Dari: <http://www.cdc.gov/hiv/resources/qa/transmission.htm>
23. Flexner. Antiretroviral Agents And Treatment Of Hiv Infection. Dalam: Laurence L. Brunton. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics [e-book], 11th Ed. New York : McGraw-Hill, 2006. Chap. 50.
24. Mauss, Stefan. Lipodystrophy, Metabolic Disorders and Cardiovascular Risk-Complications of Antiretroviral Therapy [internet]. European Pharmacotherapy. 2003. Dari: [www.touchcardiology.com](http://www.touchcardiology.com)
25. Oh, J and Hegele, RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment [internet]. Lancet Infect Dis. 2007 [diakses Desember 2011]; 7(12):787-96. Dari: [infection.thelancet.com](http://infection.thelancet.com)
26. Villarroya, Domingo and Giralt. Drug-induced lipotoxicity: lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral treatment [internet]. Biochim Biophys Acta. 2010 [diakses Desember 2011]; 1801(3):392–399. Dari: [www.mendeley.com](http://www.mendeley.com)
27. Schwenk, Breuer, Kremer, Romer, Bethe, Franzen et al. Risk Factors for The Hiv-Associated Lipodystrophy Syndrome in a Cross-Sectional Single-Centre Study [internet]. Eur J Med Res. 2000 [diakses Desember 2011]; 5(10):443-8. Dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11076786>
28. Robles, David T. Lipodystrophy in HIV [Internet]. 8 Juli 2011 [diakses: Januari 2012]. Dari: <http://emedicine.medscape.com/article/1082199-overview>
29. Haubrich, Riddler, DiRienzo, Komarow, Powderly, Klingman et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment [internet]. AIDS. 2009 [diakses Januari 2012]; 23(9):1109-18. Dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2739977/?tool=pubmed>

30. Katherine, Wand, Law, Emery, Cooper, Carr et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in HIV - Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy Using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel II Criteria [internet]. *Diabetes Care*. 2007 [diakses November 2012]; 30(1):113-119. Dari: <http://care.diabetesjournals.org/content/30/1/113.full>
31. Ditjen PP & PL. Toksisitas Obat ARV. Pedoman Nasional Terapi Antiretroviral, edisi II. Jakarta : Depkes RI, 2007; 35 - 42.
32. Miller, Carr, Smith, Law, Mallal, Baker dkk. HIV Lipodystrophy: prevalence, Severity And Correlates Of Risk In Australia [internet]. *HIV Medicine*. 2003 [diakses Desember 2011]; 4(3):293 - 301. Dari: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1468-1293.2003.00159.x/full>
33. Malvestutto, Carlos D. Coronary heart disease in people infected with HIV [internet]. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2010 [diakses Desember 2011]; 77(8):547-556. Dari: <http://www.ccjm.org/content/77/8/547.long>
34. Wit, Sabin, Weber, Worm, Reiss, Fontas dkk. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients [internet]. *Diabetes Care* . 2008 [diakses Januari 2012]; 31(6):1-14. Dari: [care.diabetesjournals.org/content/early/2008/02/11/dc07-2013.full.pdf+html](http://care.diabetesjournals.org/content/early/2008/02/11/dc07-2013.full.pdf+html)
35. Mujawar, Rose, Morrow, Fu, Dart, Sviridov dkk. Human Immunodeficiency Virus Impairs Reverse Cholesterol Transport from Macrophages [internet]. *PLoS Biol*. 2006 [diakses Januari 2012]; 4(11)e365. Dari: Open Access
36. Dolan, Fitch, Kanter, Lees, Lee dkk. Carotid Intimal Medial Thickness in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women: Effects of Protease Inhibitor Use, Cardiac Risk Factors, and the Metabolic Syndrome [internet]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 [diakses desember 2012]; 91(12):4916–4924. Dari: The Endocrine Society.
37. The Cardiovascular System: Blood Vessels. Dalam: Elaine N. Marieb and Katja Hoehn. *Human Anatomy and Physiology*, 7th edition [e-book]. San Francisco: Benjamin Cummings. 2007; Chap.19.



38. The Circulatory System: Introduction. Dalam: Luiz Carlos Junqueira and Jose Carneiro. Basic Histology: Text & Atlas, 11th edition [e-book]. San Fransisco: McGraw-Hill. 2005; Chap.11.
39. Boudi. Noncoronary Atherosclerosis Overview of Atherosclerosis. Medscape [Internet]. c2011 [online 21 Desember 2011; diakses 24 Desember 2011]. Dari:  
<http://emedicine.medscape.com/article/1950759-overview#showall>.
40. Tugasworo, Dodik. Patogenesis Aterosklerosis. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2010; 3 - 24
41. Silbernagl, Stefan and Lang, Florian. Color Atlas of Pathophysiology [e-book]. New York : Thieme. 2000; 236 – 239.
42. American Heart Association. Understand Your Risk of Heart Attack [internet]. c2011 [online 21 Desember 2011;diakses 30 Januari 2012]. Dari:  
[http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/UnderstandYourRiskofHeartAttack/Understand-Your-Risk-of-Heart-Attack\\_UCM\\_002040\\_Article.jsp#.Tyamr\\_mPH8d](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/UnderstandYourRiskofHeartAttack/Understand-Your-Risk-of-Heart-Attack_UCM_002040_Article.jsp#.Tyamr_mPH8d).
43. Rubin, Emanuel and Reisner, Howard M. Essentials of Rubin's Pathology, 5th ed [e-book]. New York : Lippincott Williams & Wilkins. 2009; 198 - 205.
44. Grossman, Ehud and Messerli, Franz H. Hypertension and Diabetes [internet]. Adv Cardiol. 2008 [diakses Januari 2012]; 45:82-89. Dari:  
[content.karger.com/ProdukteDB/Katalogteile/isbn3\\_8055/\\_84/\\_27/](http://content.karger.com/ProdukteDB/Katalogteile/isbn3_8055/_84/_27/)
45. Law, M R, Morris, J K and Wald, N J. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence [internet]. BMJ. 1997 [diakses Januari 2012]; 315:973 - 980. Dari:  
<http://www.bmj.com/content/315/7114/973.full>
46. Howard, George, Wagenknecht, Lynne E and Burke, Gregory L. Cigarette Smoking and Progression of Atherosclerosis - The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [internet]. JAMA. 1996 [diakses Januari 2012]; 279(2):119 - 124. Dari: [jama.ama-assn.org/content/279/2/119.full.pdf](http://jama.ama-assn.org/content/279/2/119.full.pdf)

47. Ambrose. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease [internet]. *J Am Coll Cardiol*. 2004 [diakses Januari 2012]; 43(10): 1731-1737. Dari: <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/43/10/1731/FIG1>
48. Luxia, Zhang dkk. Association Between Passive and Active Smoking and Incident Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care* [internet]. 2011 [diakses Januari 2012]; 34:892-897. Dari: <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2011/02/25/dc10-2087.abstract>
49. Maiti R, Agrawal NK. Atherosclerosis in diabetes mellitus: Role of inflammation. *Atherosclerosis in diabetes mellitus: Role of inflammation* [internet]. 2007 [diakses Desember 2012]; 61:292-306. Dari: <http://www.indianjmedsci.org/article.asp?>
50. Hansson, GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease [internet]. *N Engl J Med*. 2005 [diakses Januari 2012]; 352(16):1685-95. Dari: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra043430>
51. The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis. Dalam: A. S. Fauci. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed [e-book]. New York : McGraw-Hill. 2008; Chap. 235.
52. Dorland, W.A. Newman. *Kamus Kedokteran Dorland*, Edisi 29. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC. 2002.
53. FishXing. Shear Stress [internet]. 2006 [diakses 28 Desember 2011] [http://www.fsl.orst.edu/geowater/FX3/help/8\\_Hydraulic\\_Reference/Shear\\_Stress.htm](http://www.fsl.orst.edu/geowater/FX3/help/8_Hydraulic_Reference/Shear_Stress.htm)
54. National Heart Lung and Blood Institute. Atherosclerosis [Internet]. c2011 [online 1 juli 2011; diakses 30 Desember 2011]. Dari: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/atherosclerosis/>
55. AV, Finn. Concept of Vulnerable/Unstable Plaque [internet]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 [diakses Januari 2012]; 30:1282-1292. Dari: <http://atvb.ahajournals.org/content/30/7/1282.full>
56. Kolodgie,FD. Intraplaque Hemorrhage and Progression of Coronary Atheroma [internet]. *NEJM*. 2003 [diakses Januari 2012]; 349:2316-25. Dari: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa035655>

57. Ischemic Heart Disease. Dalam: A.S. Faucy. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Ed [e-book]. New York : McGraw-Hill. 2008; Chap. 237.
58. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Dalam: A.S. Faucy. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Ed [e-book]. New York : McGraw-Hill. 2008; Chap. 239.
59. Antono, D and Ismail, D. Penyakit Arteri Perifer. Dalam: Aru W Sudoyo. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Edisi 4. Jakarta : FKUI. 2007;1673-79.
60. Touch Cardiology. Clinical Manifestation of Atherosclerosis [internet]. c2011 [diakses 29 Desember 2011]. Dari:  
<http://www.touchcardiology.com/categories/cardiology/clinical-manifestations>.
61. Coskun, Ugur. Relation Between Carotid intima Media Thickness and Coronary Angiographic Finding [internet]. Cardiovascular Ultrasound. 2009 [diakses Desember 2011]; 7:59. Dari:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2809045/?tool=pubmed>
62. Spagnoli, LG and Bonanno, E. Role of Inflammation in Atherosclerosis. J. Nuclear Med. 2007 [diakses Januari 2012];48(11):1800-15. Dari:  
<http://jnm.snmjournals.org/content/48/11/1800.full>
63. Kerwin, WS. Correlation of Carotid Artery Pathology and Morphology in imaging. Dalam: Bernhard Schaller. Imaging of Carotid Artery Stenosis [e-book]. New York : Springer Vienna. c2007 [diakses Januari 2012]; 19. Dari:  
<http://www.springerlink.com/content/rt055010x6730641/>
64. Golemati dan Tegos. Echogenicity of B-Mode Sonographic Image of the Carotid Artery [internet]. J Ultrasound Med. 2003 [diakses Januari 2012]; 23(5):659-69. Dari: <http://www.jultrasoundmed.org/content/23/5/659.full>
65. Jegelevicius dan Lukosevicius. An Ultrasonic Measurement of Human Carotid Artery Wall Intima Media Thickness [internet]. Ultragarsas. 2002 [diakses Januari 2012]; 2:43-47. Dari: [http://www.ktu.lt/ultra/journal/pdf\\_43\\_2/43-2002-Vol.2\\_08-D.Jegelevicius.pdf](http://www.ktu.lt/ultra/journal/pdf_43_2/43-2002-Vol.2_08-D.Jegelevicius.pdf)

66. Lorenz, Marthias, Markus, Hugh, Bots, Michiel. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness [internet]. *Circulation*. 2007 [diakses Januari 2012]; 115:459-467. Dari: <http://circ.ahajournals.org/content/115/4/459.full>
67. Hansa, Gupta, Bhargava, Kartikeya, Bansal, Manish. Carotid Intima-Media Thickness and Coronary Artery Disease: an Indian Perspective [internet]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2003 [diakses Januari 2012]; 11:217-221. Dari: <http://asianannals.ctsnetjournals.org/cgi/content/full/11/3/217>
68. Kafetzakis, Alexandros, Kochiadakis, George and Lailotis, Angelos. Association of Subclinical Wall Changes of Carotid, Femoral, and Popliteal Arteries With Obstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography [internet]. *Chest*. 2005 [diakses Januari 2012]. 128(4):2538-43. Dari: <http://chestjournal.chestpubs.org/content/128/4/2538.long>
69. Mitsuhashi, Naomi, Onuma, Tomio and Kubo, Sayaka. Coronary Artery Disease and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Japanese Type 2 Diabetic Patients [internet]. *Diabetes care*. 2002 [diakses Januari 2012]; 25(8):1308-1312. Dari: <http://care.diabetesjournals.org/content/25/8/1308.full>
70. Amer, Motassem S, Maher, Mohsen M and Omar, Omar H. Carotid Intima-Media Thickness Can Predict Coronary Atherosclerosis in [internet]. *Eur J Gen Med*. 2009 [diakses Januari 2012]; 7(3):245-249. Dari: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/28/4/398.full.pdf>
71. Salonen, J T, Liu, M L and Ylitalo, K. Circulating OxLDL and Its Association with Carotid Intima Media Thickness in Asymptomatic Members of Familial Combined Hyperlipidemia Families [internet]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 [diakses Januari 2012]; 24(8):1492-97. Dari: <http://atvb.ahajournals.org/content/24/8/1492.full>
72. Bots dan Hofman. Common Carotid Intima--Media Thickness as an Indicator of Atherosclerosis at Other Sites of the Carotid Artery The Rotterdam Study [internet]. *AEP*. 1996 [diakses Januari 2012]; 6(2):147 - 153. Dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8775595>

73. Lim, T K, Lim, E and Dwivedi, G. Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound [internet]. J Am Soc Echocardiogr. 2007 [diakses Januari 2012]; 21(2):112-6. Dari: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17764896](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17764896)
74. Jericó, Carlos. Subclinical Carotid Atherosclerosis in HIV - Infected Patient : Role of Combination Antiretroviral Therapy [internet]. Stroke. 2006 [diakses Januari 2012]; 37:812-817. Dari: [stroke.ahajournals.org/content/37/3/812.long](http://stroke.ahajournals.org/content/37/3/812.long)
75. Kuby, T Homas. The HIV viral structure [internet].  
dari: <http://www.kon.org/urc/v6/moghalu.html>
76. Paszkowiak, Jacek, Dardik. Arterial Wall Shear Stress: Observations from the Bench to the Bedside [internet]. Vasc Endovascular Surg. 2003 [diakses Januari 2012]; 37(1):47-57. Dari: <http://ves.sagepub.com/content/37/1/47>
77. Kato, Masaya, Dote. Clinical implications of carotid artery remodeling in acute coronary syndrome [internet]. JACC. 2003 [diakses Januari 2012]; 42(6):1026-32. Dari: <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/42/6/1026>
78. Maarifat, N. Ketebaan Kompleks Intima Media Arteri Karotis Komunis pada kelompok khusus usia 20 - 30 tahun di Bagian Radiologi FKUI RSCM. Jakarta: Bagian Radiologi FKUI RSCM, 2005.
79. Cuomo, S. Increased carotid intima-media thickness in healthy young subjects with a parental history of hypertension (parental hypertension and vascular health). [internet]. Heart. 2007 [diakses Juni 2012]; 93:368-9. Dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1861455/>
80. Simon, A. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. [internet]. Journal of Hypertension. 2005 [diakses Juni 2012]; 20(2):159-169. Dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821696>
81. Matangi, Amstrong, Nault, Brouillard. Normal Values For Common Carotid Intimal Medial Thickness Should Be Adjusted For Age. [internet]. Pulsus. 2010 [diakses Juni 2012]; 26:104.  
Dari: <http://www.pulsus.com/cc2010/abs/090.htm>

82. Garipey, J dan Salomon, JFL. Sex and Topographic Differences in Associations Between Large-Artery Wall Thickness Coronary Risk Profile in a French Working Cohort : The AXA Study. [internet]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 [diakses Juni 2012]; 18:584-590.  
Dari: <http://atvb.ahajournals.org/content/18/4/584.full.pdf+html>
83. Cardiovascular disease risk factors. [internet]. World Heart Federation. 2011 [diakses Juli 2012]. Dari: [www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors](http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors)
84. Jousilahti, Vartiainen, Tuomilehto. Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Heart Disease : A Prospective Follow-Up Study of 14.786 Middle-Aged Men and Women in Finland. [internet]. *Circulation.* 1999 [diakses Juni 2012]; 99:1165-1172.  
Dari: <http://circ.ahajournals.org/content/99/9/1165.full>
85. Gierach, Jhonson, Kelsey. Hypertension, Menopause, and Coronary Artery Disease Risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. [internet]. 2006 [diakses Juni 2012],47:50-58.  
Dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16458172>
86. Matteuci dan Giampietro. Cardiovascular Risk by Gender in an Italian Pilot Study. [internet]. *Vascular Disease Prevention.* 2006 [diakses Juni 2012]; 6:9-16. Dari: <http://www.benthamscience.com/open/vdp/articles/V006/9VDP.pdf>
87. Khaw, KT. Epidemiology of coronary heart disease in women. [internet]. *Heart.* 2006 [diakses Juli 2012]; 92(3):2-4.  
Dari: [http://heart.bmj.com/content/92/suppl\\_3/iii2.extract](http://heart.bmj.com/content/92/suppl_3/iii2.extract)
88. Vaidya, Becker, Bittner. Ageing, Menopause, And Ischaemic Heart Disease Mortality In England, Wales, And The United States: Modelling Study Of National Mortality Data. [internet]. *BMJ.* 2011 [diakses Juli 2012]; 343:d5170. Dari: <http://www.bmj.com/content/343/bmj.d5170>
89. Mangli, Gerrior, Polak. Risk of Cardiovascular Disease in a Cohort of HIVInfected Adults: A Study Using Carotid Intima-Media Thickness and Coronary Artery Calcium Score. [internet]. *CID.* 2006 [diakses Juli 2012]; 43(11):1482-1489. Dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17083026>

90. Maggi, Chrianni, Lillo. A Color Doppler Ultrasound-based Comparative Study between Stavudine and Non-stavudine Regimens in the Onset of Vascular Lesions in HIV-1-positive Patients. [internet]. In Vivo. 2008 [diakses Juli 2012]; 22:489-492.  
Dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18712177>
91. Ceccato, Bonolo, Souza, Araujo. Antiretroviral Therapy-associated Dyslipidemia in Patient from a Reference Center in Brazil. [internet]. Braz J Med Biol Res. 2011 [diakses Juli 2012]; 44(11):1177-1183.  
Dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052375>
92. Kaplan, Kingsley, Gange. Low CD4+ T-cell Count as a Major Atherosclerosis Risk Factor in HIV-infected Women and Men. [internet]. AIDS. 2008 [diakses Juli 2012]; 22(13):1615-1624.  
Dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18670221>
93. Bongiviani, Casana, Pisacreta. Predictive factors of vascular intima media thickness in HIV-positive subjects. [internet]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2008 [diakses Juli 2012]; 61:195-199.  
Dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17999980>
94. Jhonsen, Dolan, Fitch. Carotid Intimal Medial Thickness in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women: Effects of Protease Inhibitor Use, Cardiac Risk Factors, and the Metabolic Syndrome. [internet]. J Clin Endocrinol Metab. 2006 [diakses Juli 2012]; 91(12):4916-4924. Dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003092>
95. Mujawar, Rose, Morrow. Human Immunodeficiency Virus Impairs Reverse Cholesterol Transport from Macrophages. [internet]. Plos Biol. 2006 [diakses Juli 2012]; 4(11):1970-1983.  
Dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003092>
96. Gruntfeld, Delaney, Wanke. Pre-Clinical Atherosclerosis due to HIV Infection: Carotid Intima- Medial Thickness Measurements from the FRAM Study. [internet]. AIDS. 2009 [diakses Juli 2012]; 23(14):1841-1849. Dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19455012>

97. Kalyani, Thej, Prabhakar. Accelerated atherosclerosis in a human immunodeficiency virus infected patient not on highly active anti-retroviral therapy: An autopsy case report. [internet]. J Cardiovasc Dis Res. 2011 [diakses Juli 2012]; 2(4):241-243.  
Dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3224446/>
98. Torre, Pugliese, Speranza. Role of nitric oxide in HIV-1 infection: friend or foe?. [internet]. Lancet Infect Dis. 2002 [diakses Juli 2012]; 2(5):273-280.  
Dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062993>.
99. Torre, D. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction in HIV Type 1 Infection. [internet]. Clinical Infectious Disease. 2006 [diakses Juli 2012]; 43:1085-1086. Dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983629>



**LAMPIRAN 1****INFORMED CONSENT**

**PENELITIAN GAMBARAN KETEBALAN INTIMA MEDIA ARTERI  
KAROTIS PADA PASIEN HIV YANG MENDAPAT TERAPI  
ANTIRETROVIRAL DI RSUP Dr. KARIADI SEMARANG**

Setelah mendengar penjelasan yang telah diberikan tentang tujuan, prosedur, risiko, dan manfaat penelitian ini, maka saya atas nama pribadi atau keluarga penderita bersedia tanda tangan di bawah ini secara sukarela dan berpartisipasi dalam penelitian ini:

Nama :

Umur :

Alamat :

No.CM :

Semarang,     /     / 2012

Responden

Saksi

(.....)

(.....)

## LAMPIRAN 2

### FORMULIR DATA SAMPEL

#### PENELITIAN GAMBARAN KETEBALAN INTIMA MEDIA ARTERI KAROTIS PADA PASIEN HIV YANG MENDAPAT TERAPI ANTIRETROVIRAL DI RSUP Dr. KARIADI SEMARANG

##### I. IDENTITAS

Nama :

Umur / Jenis Kelamin :

##### II. STATUS KESEHATAN

Berat Badan / Tinggi Badan :

Tekanan Darah (S/D) :

Gaya hidup Merokok / Alkohol :

Riwayat Penyakit Kardiovaskuler :

##### III. RIWAYAT PENYAKIT DAN TERAPI HIV / AIDS SEKARANG

Jumlah CD4 :

ARV yang Digunakan :

Lama Pengobatan :





##### IV. KETEBALAN INTIMA MEDIA (KIM) ARTERI KAROTIS

Kanan :

Kiri :

Rata – rata :

## LAMPIRAN 3

	<b>KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)</b> <b>FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO</b> <b>DAN RSUP dr KARIADI SEMARANG</b> Sekretariat : Kantor Dekanat FK Undip Lt.3 Jl. Dr. Soetomo 18. Semarang Telp.024-8311523/Fax. 024-8446905	
<b>ETHICAL CLEARANCE</b> <b>No. 104/EC/FK/RSDK/2012</b>		
Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP. Dr. Kariadi Semarang, setelah membaca dan menelaah USULAN Penelitian dengan judul :		
<b>GAMBARAN KETEBALAN INTIMA MEDIA ARTERI KAROTIS          PADA PASIEN HIV YANG MENDAPAT TERAPI ANTIRETROVIRAL          DI RSUP DR. KARIADI SEMARANG</b>		
Peneliti Utama :  Pembimbing :  Penelitian :	: Muhammad Fathah  : dr. Charles Limantoro, Sp.PD-KKV, FINASIM dr. Yosef Purwoko, M.Kes, Sp.PD  : Dilaksanakan di - Klinik VCT RSUP Dr. Kariadi Semarang - Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang - Pusat Jantung dan Pembuluh Darah RSUP Dr. Kariadi Semarang	
Setuju untuk dilaksanakan, dengan memperhatikan prinsip-prinsip yang dinyatakan dalam Deklarasi Helsinki 1975, dan Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (PNEPK) Departemen Kesehatan RI 2004.		
Peneliti harus melampirkan 2 kopi lembar Informed consent yang telah disetujui dan ditandatangani oleh peserta penelitian pada laporan penelitian.		
Fakultas Kedokteran Undip Dekan  <b>dr. Endang Ambarwati, Sp.KFR(K)</b> NIP. 19560806 198503 2 001	Semarang, 12 April 2012 Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Undip/RS. Dr. Kariadi Sekretaris  <b>Prof. dr. Siti Fatimah Muis, M.Sc, Sp.GK</b> NIP. 13036806700	

## LAMPIRAN 4

### Dokumentasi pelaksanaan penelitian



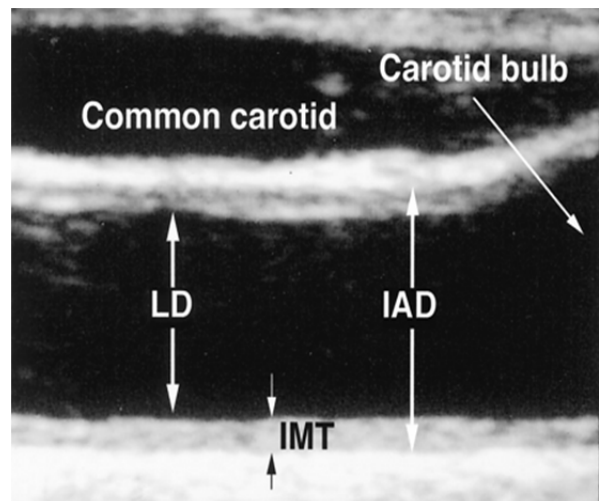
Peneliti mencari sampel di Klinik VCT  
RSUP Dr. Kariadi



Peneliti dibantu oleh staff klinik VCT dan  
residen Ilmu Penyakit Dalam sub-bagian  
Tropik Infeksi dan Kardiologi



Pemeriksaan KIM oleh  
Dr. Charles Limantoro, Sp.PD – KKV,  
FINASIM  
di UPJ RSUP Dr. Kariadi



Didapatkan data ketebalan intima media  
atau *intima media thickness* (IMT)

## LAMPIRAN 5

TABULASI DATA SUBJEK PENELITIAN

Nama (inisial)	Usia (th)	SEX	BB (Kg)	TB (cm)	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	BP (S/D)	CD4 (/ml)	ARV yang digunakan	Durasi (bulan)	KIM (mm)
SPHT	34	P	55	150	24,44	110/80	22	d4T+3TC+EFV	60	0,630
CT	40	L	68	171	23,26	125/85	421	ZDV+3TC+EFV	82	0,573
SPRT	40	P	45	155	18,73	110/70	277	ZDV+3TC+EFV	34	0,638
STJ	39	L	54	168	19,13	130/90	70	ZDV+3TC+NVP	13	0,653
TRH	30	L	57	166	20,69	120/80	48	ZDV+3TC+NVP	12	0,600
MRL	32	L	64	165	23,51	110/80	257	ZDV+3TC+NVP	21	0,495
AGN	30	L	70	185	20,45	110/80	286	ZDV+3TC+NVP	57	0,540
TRI	29	P	42	155	17,48	110/80	335	ZDV+3TC+EFV	52	0,448
IMK	25	P	45	156	18,49	110/80	184	d4T+3TC+NVP	17	0,490
ANDH	32	L	76	178	23,99	130/90	650	ZDV+3TC+EFV	48	0,653
EKNV	27	P	44	153	18,80	130/80	769	d4T+3TC+NVP	30	0,482
SRN	44	P	60	160	23,44	120/80	352	ZDV+3TC+NVP	78	0,618
SNR	25	P	45	145	21,40	120/80	175	d4T+3TC+NVP	18	0,448
ALFH	32	P	45	145	21,40	120/80	550	d4T+3TC+NVP	32	0,395
YN	26	P	42	152	18,18	110/80	636	d4T+3TC+NVP	42	0,363
ANSHR	32	L	58	180	17,90	110/90	500	d4T+3TC+EFV	38	0,480
IDRH	36	P	62	144	29,90	110/80	498	ZDV+3TC+EFV	65	0,530
KRT	49	L	64	166	23,23	120/80	236	d4T+3TC+NVP	39	0,748
MJY	44	L	76	166	27,58	110/70	341	ZDV+3TC+NVP	31	0,660
ARTR	26	L	54	167	19,36	125/85	149	ZDV+3TC+NVP	24	0,550
STWP	48	L	46	153	19,65	120/80	120	ZDV+3TC+NVP	24	0,760
BL	31	L	75	173	25,06	130/85	81	ZDV+3TC+NVP	15	0,512
STAY	29	P	50	145	23,78	120/80	282	ZDV+3TC+NVP	38	0,520
IWNSJ	30	L	65	169	22,76	130/90	301	d4T+3TC+EFV	38	0,732
TSTYO	31	P	64	163	24,09	110/80	431	d4T+3TC+EFV	28	0,615
RCHRD	38	L	63	170	21,80	120/80	475	ZDV+3TC+NVP	48	0,485

## LAMPIRAN 6

### 1. Karakteristik pasien HIV berdasarkan usia dan jenis kelamin

Descriptives					
Kelompok Umur			Statistic	Std. Error	
Umur	25 th - 29 th	Mean	27.13	.611	
		95% Confidence Interval for Mean			
		Lower Bound	25.68		
		Upper Bound	28.57		
		5% Trimmed Mean	27.14		
		Median	27.00		
		Variance	2.982		
		Std. Deviation	1.727		
		Minimum	25		
		Maximum	29		
		Range	4		
		Interquartile Range	4		
		Skewness	-.031	.752	
		Kurtosis	-1.836	1.481	
		Mean	33.08	.874	
		95% Confidence Interval for Mean			
Umur	30 th - 39 th	Lower Bound	31.16		
		Upper Bound	35.01		
		5% Trimmed Mean	32.93		
		Median	32.00		
		Variance	9.174		
		Std. Deviation	3.029		
		Minimum	30		
		Maximum	39		
		Range	9		
		Interquartile Range	5		
		Skewness	1.059	.637	
		Kurtosis	-.089	1.232	
		Mean	44.17	1.558	
		95% Confidence Interval for Mean			
		Lower Bound	40.16		
		Upper Bound	48.17		
Umur	40 th - 49 th	5% Trimmed Mean	44.13		
		Median	44.00		
		Variance	14.567		
		Std. Deviation	3.817		
		Minimum	40		
		Maximum	49		
		Range	9		
		Interquartile Range	8		
		Skewness	.133	.845	
		Kurtosis	-1.749	1.741	

### Tests of Normality

Kelompok Umur	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Umur 25 th - 29 th	.236	8	.200	.849	8	.094
Umur 30 th - 39 th	.306	12	.003	.845	12	.032
Umur 40 th - 49 th	.196	6	.200	.886	6	.297

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Statistics

Umur

N	Valid	26
	Missing	0
Mean		33.81
Median		32.00
Std. Deviation		6.934
Minimum		25
Maximum		49

#### Jenis Kelamin

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Pria	14	53.8	53.8	53.8
Valid Wanita	12	46.2	46.2	100.0
Total	26	100.0	100.0	

#### SEX \* Kelompok Usia Crosstabulation

			Kelompok Usia			Total
			25 th - 29 th	30 th - 39 th	40 th - 49 th	
SEX	Pria	Count	2	8	4	14
		% within SEX	14.3%	57.1%	28.6%	100.0%
	Wanita	Count	6	4	2	12
		% within SEX	50.0%	33.3%	16.7%	100.0%
Total	Count		8	12	6	26
	% within SEX		30.8%	46.2%	23.1%	100.0%

## 2. Karakteristik Kombinasi ARV, Lama Terapi, dan kelompok jumlah CD4

#### ARV yang digunakan

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid ZDV + 3TC + NVP/EFV	16	61.5	61.5	61.5
Valid d4T + 3TC + NVP/EFV	10	38.5	38.5	100.0
Total	26	100.0	100.0	

**Descriptives**

Kelompok Lama Terapi ARv			Statistic	Std. Error
Durasi (bln)	<= 3 thn	Mean	23.00	2.106
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 18.41	
			Upper Bound 27.59	
		5% Trimmed Mean	23.00	
		Median	24.00	
		Variance	57.667	
		Std. Deviation	7.594	
		Minimum	12	
		Maximum	34	
		Range	22	
		Interquartile Range	15	
		Skewness	-.034	.616
		Kurtosis	-1.481	1.191
	> 3 thn	Mean	52.69	4.173
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 43.60	
			Upper Bound 61.78	
		5% Trimmed Mean	51.88	
		Median	48.00	
		Variance	226.397	
		Std. Deviation	15.047	
		Minimum	38	
		Maximum	82	
		Range	44	
		Interquartile Range	24	
		Skewness	.873	.616
		Kurtosis	-.260	1.191

**Tests of Normality**

Kelompok Lama Terapi ARv		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Durasi (bln)	<= 3 thn	.129	13	.200	.936	13	.404
	> 3 thn	.164	13	.200	.878	13	.067

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

**Kelompok CD4**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	< 50	2	7.7	7.7
	50-200	6	23.1	30.8
	> 200	18	69.2	100.0
	Total	26	100.0	



## Descriptives

Kelompok CD4			Statistic	Std. Error
CD 4	< 50	Mean	35.00	13.000
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound -130.18 Upper Bound 200.18	
		5% Trimmed Mean	.	
		Median	35.00	
		Variance	338.000	
		Std. Deviation	18.385	
		Minimum	22	
		Maximum	48	
		Range	26	
		Interquartile Range	.	
		Skewness	.	
		Kurtosis	.	
	50-200	Mean	129.83	19.496
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 79.72 Upper Bound 179.95	
		5% Trimmed Mean	130.15	
		Median	134.50	
		Variance	2280.567	
		Std. Deviation	47.755	
		Minimum	70	
		Maximum	184	
		Range	114	
		Interquartile Range	99	
		Skewness	-.202	.845
		Kurtosis	-2.021	1.741
	> 200	Mean	422.56	36.238
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 346.10 Upper Bound 499.01	
		5% Trimmed Mean	413.67	
		Median	386.50	
		Variance	23637.320	
		Std. Deviation	153.744	
		Minimum	236	
		Maximum	769	
		Range	533	
		Interquartile Range	228	
		Skewness	.797	.536
		Kurtosis	-.172	1.038

3. Karakteristik Keseragaman Kelompok lama terapi berdasarkan usia, BMI, jumlah sel CD4, dan distribusi penggunaan jenis kombinasi ARV

#### Tests of Normality

Kelompok Lama Terapi ARV	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Umur <= 3 thn	.255	13	.021	.894	13	.111
Umur > 3 thn	.181	13	.200 <sup>*</sup>	.916	13	.223

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

#### Tests of Normality

Kelompok Lama Terapi ARV	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
UMURTransformLog10 <= 3 thn	.219	13	.089	.921	13	.259
UMURTransformLog10 > 3 thn	.161	13	.200 <sup>*</sup>	.947	13	.551

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

#### Group Statistics

Kelompok Lama Terapi ARV	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
UMURTransformLog10 <= 3 thn	13	1.5113	.09195	.02550
UMURTransformLog10 > 3 thn	13	1.5302	.08056	.02234

#### Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
UMURTransformLog10	Equal variances assumed	.171	.683	-.559	24	.581	-.01895	.03391	-.08892	.05103
	Equal variances not assumed			-.559	23.592	.582	-.01895	.03391	-.08899	.05110

#### Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	BMI <3 tahun - BMI > 3 tahun	-.36479	3.46058	.95979	-2.45600	1.72641	-.380	12	.711
Pair 2	CD4<3tahun - CD4 > 3 tahun	-118.615	295.751	82.027	-297.336	60.105	-1.446	12	.174

**Obat < 3 tahun & obat >3tahun**

Obat < 3 tahun	obat >3tahun	
	zido	stavu
zido	5	3
stavu	3	2

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Obat < 3 tahun & obat >3tahun
N	13
Exact Sig. (2-tailed)	1.000 <sup>b</sup>

a. McNemar Test

b. Binomial distribution used.

4. Rerata nilai KIM berdasarkan kelompok usia, jenis kelamin, kombinasi ARV, kelompok jumlah sel CD4, dan kelompok lama terapi ARV

**Statistics**

M-CCIMT

N	Valid	26
	Missing	0
Mean		.56223
Median		.54500
Std. Deviation		.104862
Minimum		.363
Maximum		.760

**ANOVA**

M-CCIMT

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.094	2	.047	5.969	.008
Within Groups	.181	23	.008		
Total	.275	25			

**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: M-CCIMT

LSD

(I) ageneer	(J) ageneer	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
25 th - 29 th	30 th - 39 th	-.044875	.040487	.279	-.12863	.03888
	40 th - 49 th	-.162042	.047905	.003	-.26114	-.06294
30 th - 39 th	25 th - 29 th	.044875	.040487	.279	-.03888	.12863
	40 th - 49 th	-.117167	.044352	.015	-.20892	-.02542
40 th - 49 th	25 th - 29 th	.162042	.047905	.003	.06294	.26114
	30 th - 39 th	.117167	.044352	.015	.02542	.20892

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

**Group Statistics**

SEX		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
M-CCIMT	Pria	14	.60293	.098936	.026442
	Wanita	12	.51475	.094103	.027165

**Independent Samples Test**

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
M-CCIMT	Equal variances assumed	.139	.713	2.317	24	.029	.088179	.038062	.009623	.166734
	Equal variances not assumed			2.326	23.709	.029	.088179	.037909	.009887	.166470

**Group Statistics**

	ARV yang digunakan	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
M-CCIMT	ZDV + 3TC + NVP/EFV	16	.57719	.082254	.020564
	d4T + 3TC + NVP/EFV	10	.53830	.135033	.042701

**Independent Samples Test**

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
M-CCIMT	Equal variances assumed	5.230	.031	.917	24	.368	.038887	.042406	-.048635	.126410
	Equal variances not assumed			.821	13.231	.426	.038887	.047395	-.063321	.141096

**Tests of Normality**

	Kelompok CD4	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
M-CCIMT	< 50	.260	2	.			
	50-200	.231	6	.200 <sup>*</sup>	.917	6	.482
	> 200	.108	18	.200 <sup>*</sup>	.973	18	.850

\*. This is a lower bound of the true significance.

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	M-CCIMT
Chi-Square	.654
df	2
Asymp. Sig.	.721

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:  
Kelompok CD4

**Paired Samples Statistics**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	CIMT 1	.561385	13	.1027599	.0285005
	CIMT 2	.563077	13	.1111174	.0308184

**Paired Samples Test**

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	CIMT 1 - CIMT 2	-.0016923	.1003580	.0278343	-.0623380	.0589534	-.061	12	.953

5. Analisis perbandingan rerata nilai KIM pasien HIV kelompok usia 25 – 29 tahun dengan hasil penelitan Ma'rifat dan cuomo

**One-Sample Statistics**

agenee		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
25 th - 29 th	M-CCIMT	8	.50412	.107696	.038076
30 th - 39 th	M-CCIMT	12	.54900	.081156	.023428
40 th - 49 th	M-CCIMT	6	.66617	.073936	.030184

**One-Sample Test Hasil Penelitian vs Ma'rifat**

agenee		Test Value = 0.4					
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
25 th - 29 th	M-CCIMT	2.735	7	.029	.104125	.01409	.19416
30 th - 39 th	M-CCIMT	6.360	11	.000	.149000	.09744	.20056
40 th - 49 th	M-CCIMT	8.818	5	.000	.266167	.18858	.34376

**One-Sample Test Hasil Penelitian Vs Cuomo**

agenee		Test Value = 0.45					
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
25 th - 29 th	M-CCIMT	1.421	7	.198	.054125	-.03591	.14416
30 th - 39 th	M-CCIMT	4.226	11	.001	.099000	.04744	.15056
40 th - 49 th	M-CCIMT	7.162	5	.001	.216167	.13858	.29376

## **BIODATA MAHASISWA**

### **Identitas**

Nama : Muhammad Fathah  
NIM : G2A008118  
Tempat/tanggal lahir : Tegal / 20 Maret 1990  
Jenis kelamin : Laki – Laki  
Alamat : Balapulang Wetan, RT08/RW02, Kec. Balapulang, Kab. Tegal  
Nomor HP : 085740967848  
e-mail : fathah.muhammad@yahoo.com

### **Riwayat Pendidikan Formal**

1. SD	: SDN Bojong 1	Lulus tahun : 2002
2. SMP	: SMPN 1 Bojong	Lulus tahun : 2005
3. SMA	: SMAN 1 Slawi	Lulus tahun: 2008
4. FK UNDIP	: Masuk tahun : 2008	

### **Keanggotaan Organisasi**

1. Departemen Riset BEM KU Undip Tahun 2009 s/d 2010